

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 413**

51 Int. Cl.:

A61K 35/17 (2015.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015** **PCT/EP2015/067444**
87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016** **WO16016344**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015** **E 15744216 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 3174557**

54 Título: **Receptores de antígeno quiméricos específicos para ROR1 (NTRKR1) para inmunoterapia contra el cáncer**

30 Prioridad:

29.07.2014 DK 201470465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2019

73 Titular/es:

CELLECTIS (100.0%)
8, rue de la Croix Jarry
75013 Paris, FR

72 Inventor/es:

SCHIFFER-MANNIOUI, CÈCILE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 715 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Receptores de antígeno quiméricos específicos para ROR1 (NTRKR1) para inmunoterapia contra el cáncer

Campo de la invención

La presente invención se refiere a receptores de antígeno quiméricos (CAR) que son proteínas quiméricas recombinantes que pueden redirigir la especificidad y reactividad de células inmunitarias frente a ROR1, una glicoproteína de superficie celular encontrada en la mayoría de las células mieloides y usada para diagnosticar leucemia linfocítica crónica (CLL) o tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón y riñón en pacientes. Los CAR según la invención son particularmente útiles para tratar células malignas que portan el antígeno ROR1, cuando se expresan en células T o células NK. Las células inmunitarias modificadas por ingeniería resultantes presentan un alto nivel de especificidad frente a células malignas, confiriendo seguridad y eficacia para inmunoterapia.

Antecedentes de la invención

La inmunoterapia adoptiva, que implica la transferencia de células T específicas para antígeno autólogas generadas *ex vivo*, es una estrategia prometedora para tratar infecciones virales y cáncer. Las células T usadas para la inmunoterapia adoptiva pueden generarse o bien mediante expansión de células T específicas para antígeno o bien mediante redirección de células T mediante ingeniería genética (Park, Rosenberg *et al.* 2011). La transferencia de células T específicas para antígeno viral es un procedimiento bien establecido usado para el tratamiento de infecciones virales asociadas con trasplante y neoplasias malignas relacionadas con virus poco frecuentes. De manera similar, se ha mostrado que el aislamiento y la transferencia de células T específicas de tumor son satisfactorios en el tratamiento de melanoma.

Se han generado satisfactoriamente especificidades novedosas en células T mediante la transferencia genética de receptores de células T transgénicos o receptores de antígeno quiméricos (CAR) (Jena, Dotti *et al.* 2010). En la figura 1 se presenta una representación esquemática para las 3 generaciones de CAR. Los CAR son receptores sintéticos que consisten en un resto de direccionamiento que está asociado con uno o más dominios de señalización en una única molécula de fusión. En general, el resto de unión de un CAR consiste en un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo de cadena sencilla (scFv), que comprende los fragmentos ligero y variable de un anticuerpo monoclonal unidos mediante un ligador flexible. También se han usado satisfactoriamente restos de unión basados en dominios de receptor o ligando. Los dominios de señalización para CAR de primera generación se derivan de la región citoplasmática de las cadenas gamma de receptor de Fc o CD3zeta. Se ha mostrado que los CAR de primera generación redirigen satisfactoriamente la citotoxicidad de células T. Sin embargo, no lograron proporcionar expansión y actividad antitumoral prolongadas *in vivo*. Se han añadido dominios de señalización de moléculas coestimuladoras, así como dominios transmembrana y de bisagra, para formar CAR de segunda y tercera generaciones, conduciendo a algunos ensayos terapéuticos satisfactorios en seres humanos, en los que pudieron redirigirse células T contra células malignas que expresaban CD19 (June *et al.*, 2011). Sin embargo, la combinación particular de dominios de señalización, dominios transmembrana y coestimuladores usada con respecto a ScFv frente a CD19, fue más bien específica de antígeno y no puede expandirse a cualquier marcador antigénico.

La leucemia linfocítica crónica (CLL) es una de las leucemias más habitualmente diagnosticadas tratada por hematólogos en ejercicio. Durante muchos años, los pacientes con CLL se han considerado similares, con una larga historia natural y terapias tan sólo marginalmente eficaces que pocas veces producían respuestas completas. Recientemente, varias observaciones importantes relacionadas con la importancia biológica del estado de mutación de V_H y la sobreexpresión de ZAP-70 asociada, función de p53 alterada y aberraciones cromosómicas, han conducido a poder identificar a pacientes con un alto riesgo de progresión temprana de la enfermedad y supervivencia inferior. De manera concurrente con estas investigaciones, se han introducido varios tratamientos incluyendo los análogos de nucleósidos, anticuerpos monoclonales rituximab y alemtuzumab. La combinación de estas terapias en ensayos clínicos ha conducido a altas tasas de respuesta completa y global cuando se aplican como terapia inicial para CLL sintomática. Por tanto, la complejidad de la estratificación de riesgo inicial de CLL y el tratamiento ha aumentado significativamente. Además, cuando estas terapias iniciales no funcionan, el enfoque del paciente con CLL con enfermedad que no responde al tratamiento con fludarabina puede ser bastante difícil (Byrd J.C *et al.*, 2014).

Un antígeno candidato de inmunoterapias para leucemia linfocítica crónica (CLL) es el receptor transmembrana de tirosina-proteína cinasa ROR1 (también denominado NTRKR1; entradas de UniProtKB/TrEMBL: Q01973). ROR1 (el receptor huérfano de tipo tirosina cinasa receptora 1) es una glicoproteína de 120 kDa que contiene un dominio rico en cisteína de tipo inmunoglobulina extracelular (Ig), de tipo Kringle y Frizzled (figura 2). La proteína codificada por este gen es una tirosina cinasa receptora que modula el crecimiento de neuritas en el sistema nervioso central. Es una proteína de membrana tipo I y pertenece a la subfamilia de ROR de receptores de superficie celular (Reddy *et al.*, 1997). Aunque la expresión de proteína ROR1 en pacientes con CLL con respecto a leucocitos normales y su papel en la biopatología de CLL merece estudios adicionales. ROR1 puede ser una diana apropiada para inmunoterapia contra el cáncer (Daneshmanesh *et al.*, 2008). ROR1 se expresa de hecho en una variedad de neoplasias malignas de células B, pero también en subconjuntos de algunos tumores sólidos, incluyendo tumores de

mama, colon, pulmón y riñón. Se cree que ROR1 funciona en la señalización oncogénica para fomentar la supervivencia de células tumorales en tumores epiteliales. De manera importante, ROR1 no se expresa en órganos vitales, excepto tejido adiposo y pancreático, lo cual reduce posibles toxicidades debidas a la destrucción de células normales (Hudecek *et al.*, 2013). ROR1 se expresa durante la embriogénesis pero está ausente de tejidos adultos normales, aparte de un subconjunto de precursores de células B inmaduros y la expresión de bajo nivel en adipocitos (Hudecek *et al.*, 2010; Matsuda *et al.*, 2001). Se mostró por primera vez que ROR1 se expresaba en leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL) mediante determinación de perfil de transcripción (Klein *et al.*, 2001; Rosenwald *et al.*, 2001) y posteriormente se identificó en la superficie de muchos cánceres incluyendo linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) con una translocación cromosómica t(1;19) y un subconjunto de cánceres de pulmón, mama, colon, páncreas, renal y de ovarios (Baskar *et al.*, 2008; Bicocca *et al.*, 2012; Daneshmanesh *et al.*, 2008; Dave *et al.*, 2012; Fukuda *et al.*, 2008; Yamaguchi *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012a, 2012b). Tanto en adenocarcinoma de pulmón como en ALL con t(1;19), ROR1 actúa conjuntamente en la señalización oncogénica y el silenciamiento de ROR1 con ARNip expuso un papel crítico para esta molécula en el mantenimiento de la supervivencia de células tumorales (Bicocca *et al.*, 2012; Choudhury *et al.*, 2010; Gentile *et al.*, 2011; Yamaguchi *et al.*, 2012). Por tanto, la pérdida de ROR1 no puede tolerarse fácilmente por tumores, haciendo que sea un candidato atractivo para terapia de células T dirigidas por CAR que puede aplicarse ampliamente. Por tanto, los presentes inventores han considerado que ROR1 puede ser un antígeno diana valioso para tratar CLL así como tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón, ovarios y riñón, usando células T que expresan CAR.

Los laboratorios del Dr. Stanley Riddell y del Dr. Laurence Cooper han modificado anteriormente por ingeniería y validado scCAR anti-ROR1 que contienen los scFv 4A5 y 2A2, respectivamente (Cooper *et al.* 2010; Hudecek *et al.*, 2013). En particular, Hudecek *et al.* da a conocer scCAR anti-ROR1 que contienen una bisagra de IgG4 de diversa longitud y un dominio transmembrana de CD28.

La solicitud de patente estadounidense US 2013/287748 da a conocer un receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 que comprende un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra de CD8-alfa, un dominio transmembrana de CD8-alfa y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3-zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Todavía existe la necesidad de mejora de la funcionalidad de CAR diseñando arquitectura de CAR y usando componentes adecuados, dado que estos parámetros desempeñan un papel importante y un ajuste fino si es necesario.

Por tanto, como alternativa a las estrategias anteriores, la presente invención proporciona CAR específicos para ROR1, que pueden expresarse en células inmunitarias para seleccionar como diana células malignas con ROR1 con ventaja clínica significativa. Los inventores han encontrado que, combinando la arquitectura de CAR con la elección de componentes adecuados, pueden obtener CAR de cadena sencilla específicos para ROR1 con alta citotoxicidad frente a células diana cancerosas.

Sumario de la invención

Los inventores han generado un CAR específico para ROR1 que tiene una estructura diferente y que comprende un scFV diferente derivado de diferentes anticuerpos específicos para ROR1.

El alcance de la invención se define por el juego de reivindicaciones adjunto.

Un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la presente invención tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V1 a V6 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Más particularmente, un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la presente invención puede tener una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana de CD8 α , un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB. Se ha encontrado que tales receptores de antígeno específicos para ROR1 (NTRKR1) tienen efectos superiores inesperados en cuanto a la citotoxicidad.

En una realización, un CAR específico para ROR1 tiene una estructura V1 y comprende una bisagra de Fc γ RIII α y dominio transmembrana de CD8 α .

En una realización preferida, un CAR específico para ROR1 tiene una estructura V3 y comprende una bisagra de CD8 α y un dominio transmembrana de CD8 α .

En otra realización preferida, un CAR específico para ROR1 tiene una estructura V5 y comprende una bisagra de

IgG1 y un dominio transmembrana de CD8 α .

En particular, dichos dominios de unión a antígeno (scFv) derivados de los anticuerpos anti-ROR1 H10 y D10 han mostrado propiedades anticancerosas notables.

Además, se han generado scFv humanizados a partir de los anticuerpos anti-ROR1 H10 y D10 murinos.

- 5 Los polipéptidos de CAR preferidos de la invención comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 a 138. Tras la activación no específica *in vitro* (por ejemplo con perlas recubiertas con anticuerpo anti-CD3/CD28 e IL2 recombinante), se han transformado células T de donantes con polinucleótidos que expresan estos CAR usando transducción viral. En determinados casos, se modificaron adicionalmente por ingeniería las células T para crear células T no alorreactivas, más especialmente mediante alteración de un componente de TCR
- 10 ($\alpha\beta$ - receptores de células T) para prevenir la reacción de injerto contra huésped. Se ha encontrado que los CAR de la presente invención son particularmente eficaces en el contexto de células T alogénicas.

Las células T modificadas por ingeniería resultantes presentaron reactividad *in vitro* contra células positivas para ROR1 hasta diversos grados, mostrando que los CAR de la presente invención contribuyen a la activación dependiente de antígeno, y también a la proliferación, de las células T, haciendo que sean útiles para inmunoterapia.

- 15 Los polipéptidos y las secuencias de polinucleótido que codifican para los CAR de la presente invención se detallan en la presente memoria descriptiva.

- Las células inmunitarias modificadas por ingeniería de la presente invención son particularmente útiles para aplicaciones terapéuticas, tales como para tratar leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), el linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) con una translocación cromosómica t(1;19). También pueden usarse para tratar tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón y riñón.
- 20

Breve descripción de las figuras

- Figura 1:** los receptores de antígeno quiméricos de cadena sencilla (scCAR) se crean lo más habitualmente uniendo las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo monoclonal (figura 1A) que se une a un antígeno específico en la parte intracelular de una molécula de señalización de células T, tales como componentes del complejo de CD3 asociado con TCR (cadena ζ) (figura 1B). La primera generación de scCAR sólo contienen un dominio de señalización de células T que transmite la señal de activación (figura 1C, izquierda). Los scCAR de segunda generación incorporan además un único endodominio de molécula coestimuladora, tal como el endodominio de CD28 ó 41BB (figura 1C, centro), que potencia la persistencia de células T y la función antitumoral *in vivo*. Los scCAR de tercera generación incorporan al menos dos endodominios de molécula coestimuladora, tales como el endodominio de CD28 y 41BB (figura 1C, derecha).
- 25
- 30

Figura 2: estructura de la proteína ROR1 que está compuesta por una parte extracelular, parte transmembrana y dominios intracelulares; conteniendo los extra e intracelulares múltiples partes tal como se explicó anteriormente.

- Figuras 3A, 3B, 3C y 3D: (I)** Alineación de secuencias de secuencias murinas de V_H y V_L de D10 y H10 con secuencias humanas de línea germinal codificadas por genes V y J que codifican para la región variable de inmunoglobulinas, compartiendo esas secuencias una alta homología con las secuencias murinas. Con fines de estabilidad (en particular de CDR), las posiciones "más críticas" de AA se muestran mediante flechas en la línea superior y corresponden a AA que deben ser de origen murino, y las "menos críticas" en la línea inferior son las que pueden ser de origen o bien humano o bien murino. **(II)** MGT/DomainGapAlign (Lefranc *et al.* Dev. Comp. Immunol., 29, 185-203 (2005)) permite alinear y aplicar "huecos mediante IMGT" en la secuencia de aminoácidos de dominio de secuencias murinas de V_H y V_L de D10 y H10. Se presentan las secuencias de entrada, alineadas con la región V de línea germinal más cercana o el dominio C más cercano del directorio de dominios de IMGT y con huecos según la numeración única de IMGT para región V, dominio C y dominio de tipo C.
- 35
- 40

Figura 4: representación esquemática de la diferente arquitectura de CAR (V1 a V6).

- 45 **Figura 5:** número de moléculas de superficie de ROR1 en diferentes líneas celulares humanas.

Figura 6: procedimiento de examen de scCAR

Figura 7: expresión total de scCAR en células T humanas. (A) Experimento 1. (B) Experimento 2.

Figura 8: expresión en superficie celular de scCAR en células T humanas. (A) Experimento 1. (B) Experimento 2.

- Figura 9:** desgranulación de células T modificadas por scCAR tras cultivo conjunto con células diana. Experimento 1. (B) Experimento 2 (líneas celulares y/o tratamiento de izquierda a derecha: MDA-MB-2301, PC-3, MCF-7, sin activación, PMA + ionomicina).
- 50

Figura 10: expresión en superficie celular de scCAR en células T humanas. Los datos se presentan como media +/-

DE de cuatro experimentos independientes.

Figura 11: desgranulación de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células diana. Los datos se presentan como media $\pm$ DE de cuatro experimentos independientes.

5 **Figura 12:** producción de $\text{IFN}\gamma$ mediante células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células diana. Los datos se presentan como media $\pm$ DE de cuatro experimentos independientes (líneas celulares y/o tratamiento de izquierda a derecha: Jeko-1, K562, MDA-MB-2301, PC-3, MCF-7, sin activación).

Figura 13: actividad citotóxica de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células diana adherentes. Los datos se presentan como media $\pm$ DE de cuatro experimentos independientes.

10 **Figura 14:** actividad citotóxica de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células diana en suspensión. Los datos se presentan como media $\pm$ DE de cuatro experimentos independientes.

15 **Figura 15:** representación esquemática de una célula inmunitaria modificada por ingeniería según la invención. La célula inmunitaria modificada por ingeniería presentada en esta figura es una célula T transducida con un polipéptido retroviral que codifica para CAR. Esta célula T se modifica adicionalmente por ingeniería para permitir un injerto mejor y más seguro en el paciente, lo cual es opcional dentro del contexto de la presente invención. El gen X puede ser, por ejemplo, un gen que expresa un componente de TCR (TCR α o TCR β), Y puede ser un gen implicado en la sensibilidad de células T frente a fármacos inmunosupresores tales como CD52 (con respecto a alemtuzumab) o HPRT (con respecto a 6-tioguanina).

Tabla 1: Secuencia de los diferentes componentes de CAR distintos de scFv

Dominios funcionales	SEQ ID NO	Secuencia de aminoácidos sin procesar
Péptido señal CD8 α	SEQ ID NO.1	MALPVTALLPLALLHAARP
Péptido señal alternativo	SEQ ID NO.2	METDTLLWVLLWVPGSTG
Fc ϵ c	SEQ ID NO.3	GLAVSTISSFFPPGYQ
CD8 α	SEQ ID NO.4	TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD
Bisagra de IgG1	SEQ ID NO.5	EPKSPDKHTCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
CD8 α	SEQ ID NO.6	IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC
Dominio transmembrana de 41BB	SEQ ID NO.7	IISFFLALTSTALLFLFLLTLRFSVV
Dominio intracelular de 41BB	SEQ ID NO.8	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCEL
Dominio intracelular de CD3 ζ	SEQ ID NO.9	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEY DVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA TKDITYDALHMQALPPR
Ligador	SEQ ID NO.10	GGGGSGGGSGGGGS

Tabla 2: Secuencia de los scFv de origen murino, sus CDR de scFv y scFv humanizados a partir de D10 y H10

Secuencias de ScFv	SEQ ID NO	Secuencia de aminoácidos sin procesar
ORIGEN MURINO		
Región variable de cadena pesada de 2A2	SEQ ID NO.11	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWI GAIDPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGY YDYDSFTYWGGQGLTVTSA
	SEQ ID NO.12	CDR1 GYTFSDYE
	SEQ ID NO.13	CDR2 IDPETGGT
	SEQ ID NO.14	CDR3 TGYDYDSFTY
Región variable de cadena ligera de 2A2	SEQ ID NO.15	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLI YSASNRYTGVPDRFTGSGSGDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTF GGGKLEIK
	SEQ ID NO.16	CDR1 QNVDA
	SEQ ID NO.17	CDR2 SAS
	SEQ ID NO.18	CDR3 QQYDIYPYT
Región variable de cadena pesada de 4A5	SEQ ID NO.19	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVA SISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCGRYD YDGYAMDYWGQGTSTVSS
	SEQ ID NO.20	CDR1 GFTFSSYA
	SEQ ID NO.21	CDR2 ISRGGTT
	SEQ ID NO.22	CDR3 GRYDYDGYAMDY
Región variable de cadena ligera de 4A5	SEQ ID NO.23	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRA NRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGG TKLEMK
	SEQ ID NO.24	CDR1 PDINSY
	SEQ ID NO.25	CDR2 RAN
	SEQ ID NO.26	CDR3 LQYDEFPYT
	SEQ ID NO.27	QVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLG

Región variable de cadena pesada de D10		VIWAGGFTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTDDTAMYYCARR GSSYSMDYWGGGTSVTVSS
	SEQ ID NO.28	CDR-H1 GFSLTSYG
	SEQ ID NO.29	CDR-H2 IWAGGFT
	SEQ ID NO.30	CDR-H3 ARRGSSYSMDY
Región variable de cadena ligera de D10	SEQ ID NO.32	EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIEISK LASGVPVRFSGSGGTSYSLTISSMEAEDAAIYYCQQWNYPLITFGSGTKL EIQ
	SEQ ID NO.33	CDR-L1 SNVSY
	SEQ ID NO.34	CDR-L2 EIS
	SEQ ID NO.35	CDR-L3 QQWNYPLIT
Región variable de cadena pesada de G6	SEQ ID NO.37	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWWVKQTNGKSLEWI GSIDPYYGGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDDSAVYYCAR SPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS
	SEQ ID NO.38	CDR1 GFAFTGYN
	SEQ ID NO.39	CDR2 IDPYYGGS
	SEQ ID NO.40	CDR3 ARSPGGDYAMDY
Región variable de cadena ligera de G6	SEQ ID NO.41	DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYR GNRLVDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGG GTKLEIK
	SEQ ID NO.42	CDR1 QGINSY
	SEQ ID NO.43	CDR2 RGN
	SEQ ID NO.44	CDR3 LQYDEFPYT
Región variable de cadena pesada de G3	SEQ ID NO.45	QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWI GEIYPGSGSTNYNEKFKSKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARD GNYYAMDYWGQGTSTVTVSS
	SEQ ID NO.46	CDR1 GYNFTNYW
	SEQ ID NO.47	CDR2 IYPGSGST
	SEQ ID NO.48	CDR3

		ARDGNYAMDY
Región variable de cadena ligera de G3	SEQ ID NO.49	DIQMTQTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY TSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGG GTKLEIK
	SEQ ID NO.50	CDR1 QDINNY
	SEQ ID NO.51	CDR2 YTS
	SEQ ID NO.52	CDR3 QQGNTLPPYT
Región variable de cadena pesada de H10	SEQ ID NO.53	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVA SISTGASAYFPDSVKGRFTISRDNARNILYQMSSLRSEDAMYYCARITT STWYFDVWGAGTTVTVSS
	SEQ ID NO.54	CDR1-H1 GFTFSSYA
	SEQ ID NO.55	CDR-H2 ISTGASA
	SEQ ID NO.56	CDR-H3 ARITTSTWYFDV
Región variable de cadena ligera de H10	SEQ ID NO.58	DIKMTQSPSSMYASLGERTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIIYCLQYDEFPYTFGG GTKLEIK
	SEQ ID NO.59	CDR-L1 QDINSY
	SEQ ID NO.60	CDR-L2 RAN
	SEQ ID NO.61	CDR-L3 LQYDEFPYT
Región variable de cadena pesada de 2A4	SEQ ID NO.63	EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIG GINPNNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVVYCALQ GFAYWGQGTPLTVSS
	SEQ ID NO.64	CDR1 GYTFTEYT
	SEQ ID NO.65	CDR2 INPNNGGT
	SEQ ID NO.66	CDR3 ALQGFAY
Región variable de cadena ligera de 2A4	SEQ ID NO.67	MEIEITQTPALMSASPGKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIY LTSNLAGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPYTFG GGTRLELK
	SEQ ID NO.68	CDR1 SSVSY
	SEQ ID NO.69	CDR2

		LTS
	SEQ ID NO.70	CDR3 QQWSSNPYT
Región variable de cadena pesada de 1C11	SEQ ID NO.71	EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSSGYTEYNQKFKDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCAR RVLWLRRGDYWGQGTLTSA
	SEQ ID NO.72	CDR1 GYTFTSYT
	SEQ ID NO.73	CDR2 INPSSGYT
	SEQ ID NO.74	CDR3 ARRVLWLRRGDY
Región variable de cadena ligera de 1C11	SEQ ID NO.75	MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGT KLELK
	SEQ ID NO.76	CDR1 QDIGSS
	SEQ ID NO.77	CDR2 ATS
	SEQ ID NO.78	CDR3 LQYASSP
HUMANIZADA		
Para la cadena de VH del anticuerpo D10 Hu D10-VH	SEQ ID NO.31	QVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGK GLEWLGVIWAGGFTNYP(S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGQGT LTVSS
Para la cadena de VL del anticuerpo D10 Hu D10-VL	SEQ ID NO.36	EIVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWWYQQK(P/S)GQA PRPWIYEISKLA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YY CQQWNYPLITFGQGTKLEIK
Para la cadena de VH del anticuerpo H10 Hu H10-VH	SEQ ID NO.57	EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVASISTGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA(V)M)YYCARITSTWYFDVWGQGT TTVSS
Para la cadena de VL del anticuerpo H10 Hu H10-VL	SEQ ID NO.62	DI(Q/K)MTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDINSYLSWVQQKPGKAPKTL IYRANRL(Q/V)SGVPSRFSGSGSGQDYTLTISSLQ(P/Y)EDFATYYCLQYD EFPTFGQGTKLEIK

Tabla 3: CAR de estructura V-1

Designación de CAR	Estructura de CAR						
V-1	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de FcγRIIIα	CD8α-TM	41BB-IC	CD3ζ CD
2A2-v1 (SEQ ID NO.79)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v1 (SEQ ID NO.85)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v1-murino y humanizado (SEQ ID NO.91 y 97)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v1 (SEQ ID NO.103)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v1 (SEQ ID NO.109)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v1-murino y humanizado (SEQ ID NO.115 y 121)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 ó 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v1 (SEQ ID NO.127)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v1 (SEQ ID NO.133)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.71	SEQ ID NO.75	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Tabla 4: CAR de estructura V-2

Designación de CAR	Estructura de CAR						
V-2	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de FcγRIIIα	41BB-TM	41BB-IC	CD3ζCD
2A2-v2 (SEQ ID NO.80)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v2 (SEQ ID NO.86)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v2-murino y humanizado (SEQ ID NO.92 y 98)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 ó 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v2 (SEQ ID NO.104)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v2 (SEQ ID NO.110)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v2-murino y humanizado (SEQ ID NO.116 y 122)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 ó 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v2 (SEQ ID NO.128)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v2 (SEQ ID NO.134)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.71	SEQ ID NO.75	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Tabla 5: CAR de estructura V-3

Designación de CAR	Estructura de CAR						
	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de CD8 α	CD8 α -TM	41BB -IC	CD3 ζ CD
V-3							
2A2-v3 (SEQ ID NO.81)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v3 (SEQ ID NO.87)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v3 murino y humanizado (SEQ ID NO.93 y 99)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 ó 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v3 (SEQ ID NO.105)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v3 (SEQ ID NO.111)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v3 murino y humanizado (SEQ ID NO.117 y 123)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v3 (SEQ ID NO.129)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v3 (SEQ ID NO.135)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.71	SEQ ID NO.75	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Tabla 6: CAR de estructura V-4

Designación de CAR	Estructura de CAR						
V-4	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de CD8 α	41BB-TM	41BB-IC	CD3 ζ CD
2A2-v4 (SEQ ID NO.82)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v4 (SEQ ID NO.88)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v4 murino y humanizado (SEQ ID NO.94 y 100)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 ó 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v4 (SEQ ID NO.106)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v4 (SEQ ID NO.112)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v4 murino y humanizado (SEQ ID NO. 118 y 124)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 ó 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v4 (SEQ ID NO.130)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v4 (SEQ ID NO.136)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.71	SEQ ID NO.75	SEQ ID NO.4	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Tabla 7: CAR de estructura V-5

Designación de CAR	Estructura de CAR						
V-5	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de IgG1	CD8 α -TM	41BB -IC	CD3 ζ CD
2A2-v5 (SEQ ID NO.83)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v5 (SEQ ID NO.89)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v5 murino y humanizado (SEQ ID NO.95 y 101)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 ó 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v5 (SEQ ID NO.107)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v5 (SEQ ID NO.113)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v5 murino y humanizado (SEQ ID NO.119 y 125)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 ó 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v5 (SEQ ID NO.131)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v5 (SEQ ID NO.137)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.71	SEQ ID NO.75	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Tabla 8: CAR de estructura V-6

Designación de CAR	Estructura de CAR						
V-6	péptido señal (opcional)	VH	VL	bisagra de IgG1	41BB-TM	41BB-IC	CD3ζCD
2A2-v6 (SEQ ID NO.84)	SEQ ID NO.1	VH	VL	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
4A5-v6 (SEQ ID NO.90)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
D10-v6 murino y humanizado (SEQ ID NO.96 y 102)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G6-v6 (SEQ ID NO.108)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27 ó 31	SEQ ID NO.32 ó 36	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
G3-v6 (SEQ ID NO.114)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.37	SEQ ID NO.41	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
H10-v6 murino y humanizado (SEQ ID NO.120 y 126)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.45	SEQ ID NO.49	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
2A4-v6 (SEQ ID NO.132)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.53 ó 57	SEQ ID NO.58 ó 62	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9
1C11-v6 (SEQ ID NO.138)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.63	SEQ ID NO.67	SEQ ID NO.5	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9

Descripción detallada de la invención

A menos que se definan específicamente en el presente documento, todos los términos técnicos y científicos usados tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la técnica en los campos de la terapia génica, bioquímica, genética y biología molecular.

Todos los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento pueden usarse en la puesta en práctica o pruebas de la presente invención, describiéndose métodos y materiales adecuados en el presente documento. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no se pretende que sean limitativos, a menos que se especifique lo contrario.

La puesta en práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que se encuentran dentro de las habilidades de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Current Protocols in Molecular Biology (Frederick M. AUSUBEL, 2000, Wiley and son Inc, Library of Congress, EE.UU.); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, tercera

edición, (Sambrook *et al.*, 2001, Cold Spring Harbor, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullis *et al.* patente estadounidense n.º 4.683.195; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Harries & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); la serie, Methods In ENZYMOLOGY (J. Abelson and M. Simon, eds.-in-chief, Academic Press, Inc., Nueva York), específicamente, los volúmenes 154 y 155 (Wu *et al.* eds.) y el volumen 185, "Gene Expression Technology" (D. Goeddel, ed.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller y M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, Londres, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, volúmenes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); y Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

Receptores de antígeno quiméricos específicos para ROR1

La presente invención se refiere a nuevos diseños de receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-ROR1 que comprenden un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de la señalización.

El término "dominio de unión a ligando extracelular" tal como se usa en el presente documento se define como un oligo o polipéptido que puede unirse a un ligando. Preferiblemente, el dominio podrá interaccionar con una molécula de superficie celular. Por ejemplo, el dominio de unión a ligando extracelular puede elegirse para reconocer un ligando que actúa como marcador de superficie celular en células diana asociado con un estado patológico particular. En una realización preferida, dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende un fragmento de anticuerpo de cadena sencilla (scFv) que comprende el fragmento variable ligero (V_L) y pesado (V_H) de un anticuerpo anti-CD-123 monoclonal específico de antígeno diana unido a un ligador flexible. Dichos V_L y V_H se seleccionan preferiblemente de los anticuerpos denominados 2A2, 4A5 y D10 tal como se indica en la tabla 2.

Además, la tabla 2 que también hace referencia a V_L y V_H de G6, G3, H10, 2A4 y 1C11, da a conocer sus secuencias respectivas SEQ ID NO: 37, 41, 45, 49, 53, 58, 63, 67, 71 y 75, así como V_L y V_H humanizados de D10 y H10 de secuencia respectiva SEQ ID NO: 31, 36, 57 y 62.

La figura 4 muestra la arquitectura de las 6 versiones de CAR según la presente invención. La tabla 1 muestra, como ejemplos, los componentes usados en los experimentos adicionales.

Un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la presente invención puede tener una de la estructura de polipéptido seleccionada de V1 a V6 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Más específicamente, la presente invención se refiere a receptores de antígeno quiméricos (CAR) específicos para ROR1 (NTRKR1) que tienen una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana de CD8 α y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Dominio de unión a antígeno

El dominio de unión a antígeno de los CAR de ROR1 de la invención puede ser cualquier dominio que se une al antígeno de tejido desactivado incluyendo, pero sin limitarse a, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado y un fragmento funcional de los mismos.

En una realización preferida, dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende un fragmento de anticuerpo de cadena sencilla (scFv) que comprende el fragmento variable ligero (V_L) y pesado (V_H) de un anticuerpo contra ROR1 monoclonal específico de antígeno diana unido a un ligador flexible. Dichos V_L y V_H se seleccionan preferiblemente de los anticuerpos denominados H10, D10, 4A5, G6, G3, 2A2, 2A4 y 1C11 tal como se indica en la tabla 2. Preferiblemente están unidos entre sí mediante un ligador flexible que comprende por ejemplo la secuencia SEQ ID NO: 10. Dicho de otro modo, dichos CAR comprenden preferiblemente un dominio de unión a ligando extracelular que comprende una secuencia de polipéptido que presenta al menos el 90%, el 95% el 97% o el 99% de identidad con secuencias procedentes de combinaciones de cadenas V_H y V_L (con un ligador entre las mismas) tal como se representa en la tabla 3 a la tabla 8 para las versiones V1 a V6.

En realizaciones particulares preferidas, dichos V_L y V_H se derivan del anticuerpo H10.

En otras realizaciones particulares, dichos V_L y V_H se derivan del anticuerpo D10.

Por el término "anticuerpo recombinante" tal como se usa en el presente documento quiere decirse un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se genera usando tecnología de ADN recombinante, tal como, por ejemplo, un

anticuerpo o fragmento de anticuerpo expresado por un bacteriófago, un sistema de expresión en levadura o un sistema de expresión en células de mamífero, y más especialmente por una célula T transducida con un vector viral que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para regiones CDR de un anticuerpo. También debe interpretarse que el término significa un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se ha generado mediante la síntesis de una molécula de ADN que codifica para el anticuerpo o fragmento de anticuerpo y molécula de ADN que expresa una proteína de anticuerpo o fragmento de anticuerpo, o una secuencia de aminoácidos que especifica el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en el que el ADN o la secuencia de aminoácidos se ha obtenido usando tecnología de secuencia de aminoácidos o ADN sintético o recombinante que está disponible y se conoce bien en la técnica.

Por el término “anticuerpo humanizado” tal como se usa en el presente documento quiere decirse los polipéptidos que incluyen una región variable de cadena pesada humanizada y una región variable de cadena ligera humanizada. Por ejemplo, los polipéptidos pueden incluir las regiones de marco (FR) de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo humano, al tiempo que conservan sustancialmente la especificidad de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal original. La región variable de cadena pesada humanizada y/o la región variable de cadena ligera humanizada están humanizadas en al menos aproximadamente el 87%, humanizadas en al menos aproximadamente el 90%, humanizadas en al menos aproximadamente el 95%, humanizadas en al menos aproximadamente el 98% o humanizadas en al menos aproximadamente el 100%, excluyendo las regiones determinantes de complementariedad (CDR). Las moléculas de polipéptidos de unión a antígeno pueden derivarse de donantes de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, donantes de anticuerpos monoclonales de ratón) y pueden incluir CDR de los anticuerpos monoclonales (por ejemplo, CDR monoclonales de ratón). Cuando

Por el término “anticuerpo monoclonal” tal como se usa en el presente documento quiere decirse un anticuerpo producido mediante un clon celular que se hace crecer en laboratorio, o bien de un hibridoma o bien de un linfocito transformado por virus, que es más abundante y uniforme que un anticuerpo natural y que puede unirse específicamente a un único sitio en el antígeno ROR1. Son anticuerpos monoespecíficos que se producen por células inmunitarias idénticas que son todas ellas clones de una única célula madre, a diferencia de anticuerpos policlonales que se producen a partir de varias células inmunitarias diferentes. Los anticuerpos monoclonales tienen afinidad monovalente, en cuanto a que se unen al mismo epítipo.

La presente invención da a conocer un receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 (CAR de ROR1) tal como anteriormente, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende las cadenas V_H y V_L que están humanizadas.

La tabla 2 muestra las secuencias de scFv humanizado (cadenas V_H y V_L) correspondientes a los anticuerpos anti-ROR1 D10 y H10.

Las figuras 3A a 3D presentan las alineaciones de scFv de D10 y H10 de origen murino frente a su forma humanizada tras haberse aplicado la metodología según Lefranc MP *et al* (Lefranc, MP, Ehrenmann F, Ginestoux C, Giudicelli V, Duroux P “Use of IMGT[®] databases and tools for antibody engineering and humanization”, *Methods Mol Biol.* 2012; 907: 3-37). En estas cuatro alineaciones se indican:

- las CDR,

- los aminoácidos (AA) “más críticos” con una flecha superior que significa que esos AA se mantienen como origen murino;

- los aminoácidos “menos críticos” con una flecha superior que significa que esos AA pueden ser de origen murino o de origen humano; se entiende que las secuencias humanizadas de la invención son realmente un conjunto de todas las secuencias diferentes posibles realizadas mediante todas las combinaciones de tales AA “menos críticos” de origen humano o murino; las secuencias que contienen las CDR y los AA “más críticos” tal como acaban de presentarse anteriormente.

Un anticuerpo humanizado puede producirse usando una variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, injerto de CDR (véanse, por ejemplo, la patente europea n.º EP 239.400; la publicación internacional n.º WO 91/09967; y las patentes estadounidenses n.ºs 5.225.539, 5.530.101 y 5.585.089), rebarnizado o rechapado (véanse, por ejemplo, las patentes europeas n.ºs EP 592.106 y EP 519.596; Padlan, 1991, *Molecular Immunology*, 28(4/5):489-498; Studnicka *et al.*, 1994, *Protein Engineering*, 7(6):805-814; y Roguska *et al.*, 1994, *PNAS*, 91:969-973), intercambio de cadena (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.565.332) y técnicas dadas a conocer, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US2005/0042664, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US2005/0048617, la patente estadounidense n.º 6.407.213, la patente estadounidense n.º 5.766.886, la publicación internacional n.º WO 9317105, Tan *et al.*, *J. Immunol.*, 169: 1119-25 (2002), Caldas *et al.*, *Protein Eng.*, 13(5):353-60 (2000), Morea *et al.*, *Methods*, 20(3):267-79 (2000), Baca *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272(16): 10678-84 (1997), Roguska *et al.*, *Protein Eng.*, 9(10):895-904 (1996), Couto *et al.*, *Cancer Res.*, 55 (23 Sup.): 5973s-5977s (1995), Couto *et al.*, *Cancer Res.*, 55(8): 1717-22 (1995), Sandhu J S, *Gene*, 150(2):409-10 (1994), y Pedersen *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 235(3):959-73 (1994). Con frecuencia, los residuos de marco en las regiones de marco se sustituirán por el residuo correspondiente del anticuerpo donador de CDR para

alterar, por ejemplo mejorar, la unión a antígeno. Estas sustituciones de marco se identifican mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante modelado de las interacciones de los residuos de marco y CDR para identificar residuos de marco importantes para la unión a antígeno y comparación de secuencias para identificar residuos de marco no habituales en posiciones particulares. (Véanse, por ejemplo, Queen *et al.*, patente estadounidense nº 5.585.089; y Riechmann *et al.*, 1988, Nature, 332:323).

Un aspecto de la presente invención se refiere particularmente a un receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana de $CD8\alpha$ (TM de $CD8\alpha$) y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Según una realización preferida, dicho dominio transmembrana se codifica por un polipéptido que comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 6 (TM de $CD8\alpha$).

Según otra realización preferida, dicha bisagra se codifica por un polipéptido que comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia, respectivamente para las estructuras V3, V5 y V1, con SEQ ID NO: 4 ($CD8\alpha$), SEQ ID NO: 5 (IgG1) y SEQ ID NO: 3 ($Fc\gamma RIII\alpha$).

Según una realización más preferida, el CAR específico para ROR1 de la invención tiene la estructura de polipéptido V3 que comprende una bisagra de $CD8\alpha$ que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4 y un dominio transmembrana de $CD8\alpha$ que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6.

Según otra realización más preferida, el CAR específico para ROR1 de la invención tiene la estructura de polipéptido V5 comprende bisagra de IgG1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5 y un dominio transmembrana de $CD8\alpha$ que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6.

Según una realización, dicho receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, en el que el dominio de unión a ligando extracelular comprende:

- una cadena pesada variable V_H que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón H10 de SEQ ID NO: 54 (CDRH1), SEQ ID NO: 55 (CDR-H2) y SEQ ID NO: 56 (CDR-H3), y;

- una cadena ligera variable V_L que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón H10 de SEQ ID NO: 59 (CDR-L1), SEQ ID NO: 60 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 61 (CDR-L3);

o:

- una cadena pesada variable V_H que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón D10 de SEQ ID NO: 28 (CDR-H1), SEQ ID NO: 29 (CDR-H2) y SEQ ID NO: 30 (CDR-H3), y;

- una cadena ligera variable V_L que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón D10 de SEQ ID NO: 33 (CDR-L1), SEQ ID NO: 34 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 35 (CDR-L3).

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular que comprende cadenas V_H y V_L que tienen al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia respectivamente con

- SEQ ID NO: 53 (H10-VH) y SEQ ID NO: 58 (H10-VL), o

- SEQ ID NO: 27 (D10-VH) y SEQ ID NO: 32 (D10-VL), o;

En otra realización, dicho receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende cadenas V_H y V_L de anticuerpos H10 o D10 que se han humanizado.

En particular, dicho dominio de unión a ligando celular comprende cadenas V_H y V_L humanizadas, en el que,

- una cadena pesada variable Hu H10 VH tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 57, y

- una cadena ligera variable Hu H10 VL tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 62;

o:

- una cadena pesada variable Hu D10 VH tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 31, y
- una cadena ligera variable Hu D10 tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 36.

Según otra realización, dicho receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, en el que dicho polipéptido de CAR comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 117 (secuencia de H10v3-CAR) o con SEQ ID NO: 93 (secuencia de D10v3-CAR) o con SEQ ID NO: 95 (secuencia de D10v5-CAR).

Arquitecturas de CAR

El dominio de transducción de señales o dominio de señalización intracelular de un CAR según la presente invención es responsable de la señalización intracelular tras la unión de dominio de unión a ligando extracelular a la diana dando como resultado la activación de la célula inmunitaria y respuesta inmunitaria. Dicho de otro modo, el dominio de transducción de señales es responsable de la activación de al menos una de las funciones efectoras normales de la célula inmunitaria en la que se expresa el CAR. Por ejemplo, la función efectora de una célula T puede ser una actividad citolítica o actividad cooperadora incluyendo la secreción de citocinas. Por tanto, el término “dominio de transducción de señales” se refiere a la parte de una proteína que transduce la señal efectora y dirige la célula a realizar una función especializada.

Ejemplos preferidos de dominio de transducción de señales para su uso en un CAR pueden ser las secuencias citoplasmáticas del receptor y correceptores de células T que actúan de manera sincronizada para iniciar la transducción de señales tras la implicación del receptor de antígeno, así como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia sintética que tiene la misma capacidad funcional. El dominio de transducción de señales comprende dos clases diferenciadas de secuencia de señalización citoplasmática, las que inician la activación primaria dependiente de antígeno, y las que actúan de una manera independiente de antígeno para proporcionar una señal secundaria o coestimuladora. La secuencia de señalización citoplasmática primaria puede comprender motivos de señalización que se conocen como motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptor o ITAM. Los ITAM son motivos de señalización bien definidos encontrados en la cola intracitoplasmática de una variedad de receptores que sirven como sitios de unión para tirosina cinasas de la clase de syk/zap70. Los ejemplos de ITAM usados en la invención pueden incluir como ejemplos no limitativos los derivados de TCRzeta, FcRgamma, FcRbeta, FcRepsilon, CD3gamma, CD3delta, CD3epsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b y CD66d. En una realización preferida, el dominio de transducción de la señalización del CAR puede comprender el dominio de señalización de CD3zeta que tiene una secuencia de aminoácidos con al menos el 70%, preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, el 95% el 97% o el 99% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 9).

En una realización particular, el dominio de transducción de señales del CAR de la presente invención comprende una molécula de señal coestimuladora o una parte de la misma. Una molécula coestimuladora es una molécula de superficie celular distinta de un receptor de antígeno o sus ligandos que se requiere para una respuesta inmunitaria eficaz. “Ligando coestimulador” se refiere a una molécula en una célula presentadora de antígeno que se une específicamente a una molécula coestimuladora relacionada en una célula T, proporcionando así una señal que, además de la señal primaria proporcionada, por ejemplo, mediante la unión de un complejo TCR/CD3 con una molécula de MHC cargada con péptido, media en una respuesta de células T, incluyendo, pero sin limitarse a, activación de la proliferación, diferenciación y similares. Un ligando coestimulador puede incluir, pero no se limita a, CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, ligando coestimulador inducible (ICOS-L), molécula de adhesión intercelular (ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1CB, HVEM, receptor de linfotóxina beta, 3/TR6, ILT3, ILT4, un agonista o anticuerpo que se une a receptor de ligando de tipo Toll y un ligando que se une específicamente a B7-H3). Un ligando coestimulador también abarca, entre otras cosas, un anticuerpo que se une específicamente a una molécula coestimuladora presente en una célula T, tal como, pero sin limitarse a, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno asociado a función de linfocito 1 (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente a CD83.

Una “molécula coestimuladora” se refiere a la pareja de unión relacionada en una célula T que se une específicamente a un ligando coestimulador, mediando así en una respuesta coestimuladora por parte de la célula, tal como, pero sin limitarse a, proliferación. Las moléculas coestimuladoras incluyen, pero no se limitan a, una molécula de clase I de MHC, BTLA y receptor de ligando de tipo Toll. Los ejemplos de moléculas coestimuladoras incluyen CD27, CD28, CD8, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno asociado a función de linfocito 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 y un ligando que se une específicamente a CD83 y similares.

En una realización preferida, el dominio de transducción de señales del CAR de la presente invención comprende una molécula de señal coestimuladora o una parte de la misma seleccionada del grupo que consiste en fragmento de 4-1BB (GenBank: AAA53133) y CD28 (NP_006130.1). En particular, el dominio de transducción de señales del CAR de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que comprende al menos el 70%, preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, el 95% el 97% o el 99% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8.

Un CAR según la presente invención se expresa en la membrana de superficie de la célula. Por tanto, un CAR de este tipo comprende además un dominio transmembrana. Las características distintivas de dominios transmembrana apropiados comprenden la capacidad de expresarse en la superficie de una célula, preferiblemente en la presente invención una célula inmunitaria, en particular linfocitos o linfocitos citolíticos naturales (NK), y para interactuar en conjunto para dirigir la respuesta celular de una célula inmunitaria contra una célula diana predefinida. El dominio transmembrana puede derivarse de una fuente o bien natural o bien sintética. El dominio transmembrana puede derivarse de cualquier proteína unida a membrana o transmembrana. Como ejemplos no limitativos, el polipéptido transmembrana puede ser una subunidad del receptor de células T tal como α , β , γ o δ , polipéptido que constituye el complejo CD3, receptor de IL2 p55 (cadena α), p75 (cadena β) o cadena γ , cadena de subunidad de receptores de Fc, en particular receptor III de Fc γ o proteínas CD. Alternativamente, el dominio transmembrana puede ser sintético y puede comprender residuos predominantemente hidrófobos tales como leucina y valina. En una realización preferida dicho dominio transmembrana se deriva de la cadena alfa de CD8 humano (por ejemplo NP_001139345.1). El dominio transmembrana puede comprender además una región de bisagra entre dicho dominio de unión a ligando extracelular y dicho dominio transmembrana. El término "región de bisagra" usado en el presente documento significa de manera general cualquier oligo o polipéptido que funciona para unir el dominio transmembrana al dominio de unión a ligando extracelular. En particular, la región de bisagra se usa para proporcionar más flexibilidad y accesibilidad para el dominio de unión a ligando extracelular. Una región de bisagra puede comprender hasta 300 aminoácidos, preferiblemente de 10 a 100 aminoácidos y lo más preferiblemente de 25 a 50 aminoácidos. La región de bisagra puede derivarse de la totalidad o parte de moléculas que se producen de manera natural, tal como de la totalidad o parte de la región extracelular de CD8, CD4 o CD28, o de la totalidad o parte de una región constante de anticuerpo. Alternativamente, la región de bisagra puede ser una secuencia sintética que corresponde a cualquier secuencia de bisagra que se produce de manera natural, o puede ser una secuencia de bisagra totalmente sintética. En una realización preferida dicho dominio de bisagra comprende una parte de cadena alfa de CD8 humano, receptor Fc γ R111 α o IgG1 denominadas respectivamente en esta memoria descriptiva SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5, o polipéptidos de bisagra que presentan preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, el 95% el 97% o el 99% de identidad de secuencia con estos polipéptidos.

Un CAR según la invención generalmente comprende además un dominio transmembrana (TM) más particularmente seleccionado de CD8 α y 4-1BB, que muestra identidad con los polipéptidos de SEQ ID NO: 6 ó 7. Se prefiere el TM de CD8 α de SEQ ID NO: 6.

Según realizaciones preferidas, el CAR específico para ROR1 tiene una estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra de CD8 α , un dominio transmembrana de CD8 α y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Según otra realización preferida, el CAR específico para ROR1 tiene una estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra de IgG1, un dominio transmembrana de CD8 α y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Según una realización preferida, el CAR específico para ROR1 tiene una estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra de Fc γ R111 α , un dominio transmembrana de CD8 α y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB.

Las tablas 3-8 muestran las estructuras de CAR para las 6 versiones de V1 a V6.

Habitualmente se observa regulación por disminución o mutación de antígenos diana en células cancerosas, creando variantes resistentes de pérdida de antígeno. Por tanto, para compensar la resistencia tumoral y hacer que las células inmunitarias sean más específicas para la diana, el CAR específico para ROR1 según la invención puede comprender otros dominios de unión a ligando extracelulares, para unirse simultáneamente a diferentes elementos en la diana aumentando así la activación y función de células inmunitarias. En una realización, los dominios de unión a ligando extracelulares pueden colocarse en tándem en el mismo polipéptido transmembrana, y opcionalmente pueden estar separados por un ligador. En otra realización, dichos diferentes dominios de unión a ligando extracelulares pueden colocarse en diferentes polipéptidos transmembrana que componen el CAR. En otra realización, la presente invención se refiere a una población de CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares. En particular, la presente invención se refiere a un método de modificación por ingeniería de células inmunitarias que comprende proporcionar una célula inmunitaria y expresar en la superficie de dicha célula una población de CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares. En otra realización particular, la presente invención se refiere a un método de modificación por ingeniería de una célula inmunitaria que comprende proporcionar una célula inmunitaria e introducir en dicha célula polinucleótidos que

codifican para polipéptidos que componen una población de CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares. Por población de CAR quiere decirse al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o más CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares. Los diferentes dominios de unión a ligando extracelulares según la presente invención pueden unirse preferiblemente de manera simultánea a diferentes elementos en la diana aumentando así la activación y función de células inmunitarias. La presente invención también se refiere a una célula inmunitaria aislada que comprende una población de CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares.

Polinucleótidos, vectores:

La presente invención también se refiere a polinucleótidos, vectores que codifican para el CAR anteriormente descrito CAR según la invención.

El polinucleótido puede consistir en un casete de expresión o vector de expresión (por ejemplo un plásmido para su introducción en una célula huésped bacteriana, o un vector viral tal como un vector de baculovirus para la transfección de una célula huésped de insecto, o un plásmido o vector viral tal como un lentivirus para la transfección de una célula huésped de mamífero).

En una realización particular, las diferentes secuencias de ácido nucleico pueden incluirse en un polinucleótido o vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para una secuencia de omisión ribosómica tal como una secuencia que codifica para un péptido 2A. Los péptidos 2A, que se identificaron en el subgrupo *Aphthovirus* de picornavirus, provocan una "omisión" ribosómica de un codón al siguiente sin la formación de un enlace peptídico entre los dos aminoácidos codificados por los codones (véanse Donnelly y Elliott 2001; Atkins, Wills *et al.* 2007; Doronina, Wu *et al.* 2008). Por "codón" quiere decirse tres nucleótidos en un ARNm (o en la cadena sentido de una molécula de ADN) que se traducen mediante un ribosoma para dar un residuo de aminoácido. Por tanto, dos polipéptidos pueden sintetizarse a partir de un único marco de lectura abierto contiguo dentro de un ARNm cuando los polipéptidos están separados por una secuencia de oligopéptido 2A que está en marco. Tales mecanismos de omisión ribosómica se conocen bien en la técnica y se sabe que los usan varios vectores para la expresión de varias proteínas codificadas por un único ARN mensajero.

Para dirigir el polipéptido transmembrana a la ruta secretora de una célula huésped, se proporciona una secuencia de señal secretora (también conocida como secuencia líder, prepro-secuencia o pre-secuencia) en la secuencia de polinucleótido o secuencia de vector. La secuencia de señal secretora está operativamente unida a la secuencia de ácido nucleico transmembrana, es decir, las dos secuencias están unidas en el marco de lectura correcto y colocadas para dirigir el polipéptido recién sintetizado a la ruta secretora de la célula huésped. Las secuencias de señales secretoras están habitualmente situadas en 5' con respecto a la secuencia de ácido nucleico que codifica para el polipéptido de interés, aunque determinadas secuencias de señales secretoras pueden estar situadas en otra parte en la secuencia de ácido nucleico de interés (véase, por ejemplo, Welch *et al.*, patente estadounidense n.º 5.037.743; Holland *et al.*, patente estadounidense n.º 5.143.830). En una realización preferida el péptido señal comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 ó 2.

Los expertos en la técnica reconocerán que, en vista de la degeneración del código genético, es posible una variación de secuencia considerable entre estas moléculas de polinucleótidos. Preferiblemente, las secuencias de ácido nucleico de la presente invención se someten a optimización de codones para la expresión en células de mamífero, preferiblemente para la expresión en células humanas. La optimización de codones se refiere al intercambio en una secuencia de interés de codones que son generalmente poco frecuentes en genes altamente expresados de una especie dada por codones que son generalmente frecuentes en genes altamente expresados de tal especie, codificando tales codones para los mismos aminoácidos que los codones que están intercambiándose.

Métodos de modificación por ingeniería de células inmunitarias dotadas de CAR:

La presente invención abarca el método de preparación de células inmunitarias para inmunoterapia que comprende introducir *ex vivo* en dichas células inmunitarias los polinucleótidos o vectores que codifican para uno de los CAR de ROR1 tal como se describió anteriormente.

En una realización preferida, dichos polinucleótidos se incluyen en vectores lentivirales con vistas a expresarse de manera estable en las células inmunitarias.

Según realizaciones adicionales, dicho método comprende además la etapa de modificar genéticamente dicha célula para hacer que sea más adecuada para el trasplante alogénico.

Según un primer aspecto, la célula inmunitaria puede volverse alogénica, por ejemplo, inactivando al menos un gen que expresa uno o más componentes de receptor de células T (TCR) tal como se describe en el documento WO 2013/176915, lo cual puede combinarse con la inactivación de un gen que codifica para, o regula, la expresión de proteína HLA o $\beta 2m$. Por consiguiente, se reduce significativamente el riesgo de síndrome de injerto contra huésped y rechazo de injerto.

Según otro aspecto, las células inmunitarias pueden modificarse adicionalmente por ingeniería genética para

mejorar su resistencia a fármacos inmunosupresores o tratamientos de quimioterapia, que se usan como normas asistenciales para tratar células malignas positivas para ROR1. Por ejemplo, CD52 y receptores de glucocorticoides (GR), que son dianas farmacológicas de tratamientos con Campath (alemtuzumab) y glucocorticoides, pueden inactivarse para hacer que las células sean resistentes a esos tratamientos y darles una ventaja competitiva con respecto a las propias células T del paciente no dotadas de CAR de ROR1 específicos. También puede suprimirse o reducirse la expresión de gen de CD3 para conferir resistencia a Teplizumab, que es otro fármaco inmunosupresor. También puede suprimirse o reducirse la expresión de HPRT según la invención para conferir resistencia a 6-tioguanina, un agente citostático habitualmente usado en quimioterapia especialmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

Según un aspecto adicional de la invención, las células inmunitarias pueden manipularse adicionalmente para hacer que sean más activas o limitar el agotamiento, inactivando genes que codifican para proteínas que actúan como "puntos de control inmunitarios" que actúan como reguladores de la activación de células T, tales como PDCD1 o CTLA-4. En la tabla 9 se indican ejemplos de genes cuya expresión puede reducirse o suprimirse.

Tabla 9: Lista de genes que codifican para proteínas de punto de control inmunitario.

Ruta		Genes que pueden inactivarse en la ruta
Receptores coinhibidores	CTLA4 (CD152)	CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22
	PDCD1 (PD-1, CD279)	PDCD1
	CD223 (lag3)	LAG3
	HAVCR2 (tim3)	HAVCR2
	BTLA(cd272)	BTLA
	CD160(by55)	CD160
	Familia de IgSF	TIGIT
		CD96
		CRTAM
	LAIR1(cd305)	LAIR1
	SIGLEC	SIGLEC7
Receptores de muerte	TRAIL	TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7
		FADD, FAS
	FAS	FADD, FAS

Señalización de citocinas	Señalización de TGF-beta	TGFBRII, TGFBRI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1
	Señalización de IL10	IL10RA, IL10RB, HMOX2
	Señalización de IL6	IL6R, IL6ST
Prevención de señalización de TCR		CSK, PAG1
		SIT1
Treg inducido	Treg inducido	FOXP3
Factores de transcripción que controlan el agotamiento	Factores de transcripción que controlan el agotamiento	PRDM1 (=blimp1, infección viral crónica de control de ratones heterocigotos mejor que wt o KO condicional)
		BATF
Tolerancia mediada por hipoxia	ciclasa guanilada inducida por iNOS	GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3

En una realización preferida dicho método de modificación adicional por ingeniería de las células inmunitarias implica introducir en dichas células T polinucleótidos, en particular ARNm, que codifican para endonucleasa de corte poco frecuente específica para inactivar selectivamente los genes, tales como los mencionados anteriormente, mediante escisión de ADN. En una realización más preferida dichas endonucleasas de corte poco frecuente son nucleasas TALE o endonucleasa Cas9. Las nucleasas TAL han demostrado hasta ahora una especificidad y eficacia de escisión superiores con respecto a otros tipos de endonucleasas de corte poco frecuente, haciendo que sean las endonucleasas de elección para la producción de las células inmunitarias modificadas por ingeniería a gran escala con una renovación constante.

Métodos de suministro

Los diferentes métodos descritos anteriormente implican introducir CAR en una célula. Como ejemplo no limitativo, dicho CAR puede introducirse como transgenes codificados por un vector de plásmido. Dicho vector de plásmido también puede contener un marcador de selección que proporciona identificación y/o selección de células que

reciben dicho vector.

Pueden sintetizarse polipéptidos *in situ* en la célula como resultado de la introducción de polinucleótidos que codifican para dichos polipéptidos en la célula. Alternativamente, pueden producirse dichos polipéptidos fuera de la célula y después introducirse en la misma. En la técnica se conocen métodos para introducir un constructo de polinucleótido en células e incluyen, como ejemplos no limitativos, métodos de transformación estable en los que el constructo de polinucleótido se integra en el genoma de la célula, métodos de transformación transitoria en los que el constructo de polinucleótido no se integra en el genoma de la célula y métodos mediados por virus. Dichos polinucleótidos pueden introducirse en una célula, por ejemplo, mediante vectores virales recombinantes (por ejemplo retrovirus, adenovirus), liposoma y similares. Por ejemplo, los métodos de transformación transitoria incluyen, por ejemplo, microinyección, electroporación o bombardeo de partículas. Pueden incluirse dichos polinucleótidos en vectores, más particularmente plásmidos o virus, con vistas a expresarse en células.

Células inmunitarias modificadas por ingeniería

La presente invención también se refiere a células aisladas o líneas celulares susceptibles de obtenerse mediante dicho método para modificar células por ingeniería. En particular dicha célula aislada comprende al menos un CAR tal como se describió anteriormente. En otra realización, dicha célula aislada comprende una población de CAR que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares. En particular, dicha célula aislada comprende una secuencia de polinucleótido exógena que codifica para CAR. Las células inmunitarias genéticamente modificadas de la presente invención se activan y proliferan independientemente de mecanismos de unión a antígeno.

En el alcance de la presente invención también queda abarcada una célula inmunitaria aislada, preferiblemente una célula T obtenida según uno cualquiera de los métodos anteriormente descritos. Dicha célula inmunitaria se refiere a una célula de origen hematopoyético funcionalmente implicada en la iniciación y/o ejecución de respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa. Dicha célula inmunitaria según la presente invención puede derivarse de una célula madre. Las células madre pueden ser células madre adultas, células madre embrionarias no humanas, más particularmente células madre no humanas, células madre de sangre de cordón umbilical, células progenitoras, células madre de médula ósea, células madre pluripotentes inducidas, células madre totipotentes o células madre hematopoyéticas. Células humanas representativas son células CD34+. Dicha célula aislada también puede ser una célula dendrítica, célula dendrítica citotóxica, un mastocito, una célula NK, una célula B o una célula T seleccionada del grupo que consiste en linfocitos T inflamatorios, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores o linfocitos T cooperadores. En otra realización, dicha célula puede derivarse del grupo que consiste en linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+. Antes de la expansión y modificación genética de las células de la invención, puede obtenerse una fuente de células a partir de un sujeto mediante una variedad de métodos no limitativos. Pueden obtenerse células a partir de varias fuentes no limitativas, incluyendo células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglio linfático, sangre de cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. En determinadas realizaciones de la presente invención, puede usarse cualquiera de varias líneas de células T disponibles y conocidas por los expertos en la técnica. En otra realización, dicha célula puede derivarse de un donante sano, de un paciente con diagnóstico de cáncer o de un paciente con diagnóstico de una infección. En otra realización, dicha célula forma parte de una población mixta de células que presentan diferentes características fenotípicas. En el alcance de la presente invención también queda abarcada una línea celular obtenida a partir de una célula T transformada según el método anteriormente descrito. Las células modificadas resistentes a un tratamiento inmunosupresor y susceptibles de obtenerse mediante el método anterior quedan abarcadas en el alcance de la presente invención.

Como realización preferida, la presente invención proporciona células T o una población de células T dotadas de un CAR de ROR1 tal como se describió anteriormente, que no expresan TCR funcional y que son reactivas frente a células positivas para ROR1, para su trasplante alogénico en pacientes.

Activación y expansión de células T

Ya sea antes o después de la modificación genética de las células T, aunque las células inmunitarias genéticamente modificadas de la presente invención se activen y proliferen independientemente de mecanismos de unión a antígeno, las células inmunitarias, particularmente células T de la presente invención, pueden activarse adicionalmente y expandirse generalmente usando métodos tal como se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 6.352.694; 6.534.055; 6.905.680; 6.692.964; 5.858.358; 6.887.466; 6.905.681; 7.144.575; 7.067.318; 7.172.869; 7.232.566; 7.175.843; 5.883.223; 6.905.874; 6.797.514; 6.867.041; y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20060121005. Las células T pueden expandirse *in vitro* o *in vivo*.

Generalmente, las células T de la invención se expanden mediante contacto con un agente que estimula un complejo CD3-TCR y una molécula coestimuladora en la superficie de las células T para crear una señal de activación para la célula T. Por ejemplo, pueden usarse productos químicos tales como ionóforo de calcio A23187, 12-miristato y 13-acetato de forbol (PMA) o lectinas mitogénicas tales como fitohemaglutinina (PHA) para crear una señal de activación para la célula T.

Como ejemplos no limitativos, pueden estimularse poblaciones de células T *in vitro* tal como mediante contacto con un anticuerpo anti-CD3, o fragmento de unión a antígeno del mismo, o un anticuerpo anti-CD2 inmovilizado sobre una superficie, o mediante contacto con un activador de proteína cinasa C (por ejemplo, briostatina) junto con un ionóforo de calcio. Para la coestimulación de una molécula auxiliar en la superficie de las células T, se usa un ligando que se une a la molécula auxiliar. Por ejemplo, puede ponerse una población de células T en contacto con un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28, en condiciones apropiadas para estimular la proliferación de las células T. Las condiciones apropiadas para el cultivo de células T incluyen un medio apropiado (por ejemplo, medio esencial mínimo o medio RPMI 1640 o X-vivo 5, (Lonza)) que puede contener factores necesarios para la proliferación y viabilidad, incluyendo suero (por ejemplo, suero humano o bovino fetal), interleucina 2 (IL-2), insulina, IFN-g, 1L-4, 1L-7, GM-CSF, -10, -2, 1L-15, TGFp y TNF o cualquier otro aditivo para el crecimiento de células conocido por el experto en la técnica. Otros aditivos para el crecimiento de células incluyen, pero no se limitan a, tensioactivo, Plasmanate y agentes reductores tales como N-acetilcisteína y 2-mercaptoetanol. Los medios pueden incluir RPMI 1640, A1M-V, DMEM, MEM, a-MEM, F-12, X-Vivo 1 y X-Vivo 20, Optimizer, con aminoácidos añadidos, piruvato de sodio y vitaminas, o bien libres de suero o bien complementados con una cantidad apropiada de suero (o plasma) o un conjunto definido de hormonas y/o una cantidad de citocina(s) suficiente para el crecimiento y la expansión de células T. Se incluyen antibióticos, por ejemplo, penicilina y estreptomycin, únicamente en cultivos experimentales, no en cultivos de células que van a administrarse por infusión a un sujeto. Las células diana se mantienen en condiciones necesarias para soportar el crecimiento, por ejemplo, una temperatura (por ejemplo, 37°C) y atmósfera (por ejemplo, aire más CO₂ al 5%) apropiadas. Las células T que se han expuesto a tiempos de estimulación variados pueden mostrar diferentes características.

En otra realización particular, dichas células pueden expandirse mediante cultivo conjunto con tejido o células. Dichas células también pueden expandirse *in vivo*, por ejemplo en la sangre del sujeto tras administrar dicha célula al sujeto.

Aplicaciones terapéuticas

En otra realización, una célula aislada obtenida mediante los diferentes métodos o línea celular derivada de dicha célula aislada tal como se describió anteriormente puede usarse como medicamento. En otra realización, dicho medicamento puede usarse para tratar cáncer, particularmente para el tratamiento de linfomas de células B y leucemia en una paciente que lo necesita. En otra realización, dicha célula aislada según la invención o línea celular derivada de dicha célula aislada puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita.

En otro aspecto, la presente invención se basa en métodos para tratar a pacientes que lo necesitan, comprendiendo dicho método al menos una de las siguientes etapas:

(a) proporcionar una célula inmunitaria que puede obtenerse mediante uno cualquiera de los métodos anteriormente descritos;

(b) administrar dichas células inmunitarias transformadas a dicho paciente.

En una realización, dichas células T de la invención pueden experimentar expansión de células T *in vivo* robusta y pueden persistir durante una cantidad de tiempo prolongada.

Dicho tratamiento puede ser de mejora, cura o profiláctico. Puede formar o bien parte de una inmunoterapia autóloga o bien parte de un tratamiento de inmunoterapia alogénica. Por autólogo quiere decirse que las células, línea celular o población de células usadas para tratar a pacientes se originan de dicho paciente o de un donante compatible en antígeno leucocitario humano (HLA). Por alogénico quiere decirse que las células o población de células usadas para tratar a pacientes no se originan de dicho paciente sino de un donante.

En la sección anterior se describieron células que pueden usarse con los métodos dados a conocer. Dicho tratamiento puede usarse para tratar a pacientes con diagnóstico de un estado de cáncer premaligno o maligno caracterizado por células que expresan ROR1, especialmente por un exceso de abundancia de células que expresan ROR1. Tales estados se encuentran en cánceres hematológicos, tales como leucemia o trastornos linfoproliferativos malignos.

La leucemia puede ser leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y síndrome mielodisplásico.

El trastorno linfoproliferativo puede ser linfoma, en particular leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt y linfoma folicular (de células pequeñas y de células grandes).

Según una realización preferida, dichas células T modificadas por ingeniería se proporcionan para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) o el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Según otra realización preferida, dicho tratamiento de CLL o SLL se administra a pacientes que se han sometido a linfopenia antes de la infusión de células T con CAR de ROR1. Dicha linfopenia se realiza habitualmente mediante

quimioterapia, y preferiblemente usando fármacos tales como fludarabina (F), ciclofosfamida (C), bendamustina (B) o rituximab (R) o una combinación de los mismos. Normalmente, puede usarse la combinación de «P o FBR para la linfopenia antes de la administración de células T con CAR.

5 Según otra realización preferida, dichas células T modificadas por ingeniería se proporcionan para el tratamiento de linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) con una translocación cromosómica t(1;19).

Los cánceres que pueden tratarse pueden comprender tumores no sólidos (tales como tumores hematológicos incluyendo, pero sin limitarse a, ALL pre-B (indicación pediátrica), ALL de adultos, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso y similares). Los tipos de cánceres que van a tratarse con los CAR de la invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia o neoplasias malignas linfoides. También se incluyen tumores/cánceres de adultos y tumores/cánceres pediátricos.

Además, tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón y riñón pueden tratarse mediante los CAR de la invención. Además, las células T modificadas por ingeniería de la invención pueden usarse como tratamiento de cánceres de páncreas, renal o de ovarios.

15 El tratamiento con las células inmunitarias modificadas por ingeniería según la invención puede realizarse en combinación con una o más terapias contra el cáncer seleccionadas del grupo de terapia con anticuerpos, quimioterapia, terapia con citocinas, terapia con células dendríticas, terapia génica, terapia hormonal, terapia por luz láser y radioterapia.

Según una realización preferida de la invención, dicho tratamiento puede administrarse a pacientes que se someten a un tratamiento inmunosupresor. De hecho, la presente invención se basa preferiblemente en células o población de células, que se han vuelto resistentes a al menos un agente inmunosupresor debido a la inactivación de un gen que codifica para un receptor para tal agente inmunosupresor. En este aspecto, el tratamiento inmunosupresor debe ayudar a la selección y expansión de las células T según la invención dentro del paciente.

25 La administración de las células o población de células según la presente invención puede llevarse a cabo de cualquier manera conveniente, incluyendo mediante inhalación de aerosol, inyección, ingestión, transfusión, implantación o trasplante. Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un paciente por vía subcutánea, intradérmica, intratumoral, intranodal, intramedular, intramuscular, mediante inyección intravenosa o intralinfática, o por vía intraperitoneal. En una realización, las composiciones de células de la presente invención se administran preferiblemente mediante inyección intravenosa.

30 La administración de las células o población de células puede consistir en la administración de 10^4 - 10^9 células por kg de peso corporal, preferiblemente de 10^5 a 10^6 células/kg de peso corporal, incluyendo todos los valores de números enteros de números de células dentro de esos intervalos. Las células o población de células pueden administrarse en una o más dosis. En otra realización, dicha cantidad eficaz de células se administran como una única dosis. En otra realización, dicha cantidad eficaz de células se administran como más de una dosis a lo largo de un periodo de tiempo. El momento de administración se encuentra dentro del criterio del médico encargado y depende del estado clínico del paciente. Las células o población de células pueden obtenerse de cualquier fuente, tal como un banco de sangre o un donante. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de un tipo de célula dado para una enfermedad o estados particulares se encuentra dentro de las habilidades de la técnica. Una cantidad eficaz significa una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico o profiláctico. La dosificación administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, clase de tratamiento simultáneo, si lo hay, frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

En otra realización, dicha cantidad eficaz de células o composición que comprende esas células se administra por vía parenteral. Dicha administración puede ser una administración intravenosa. Dicha administración puede realizarse directamente mediante inyección dentro de un tumor.

45 En determinadas realizaciones de la presente invención, se administran células a un paciente junto con (por ejemplo, antes de, simultáneamente con o tras) cualquiera de varias modalidades de tratamiento relevantes, incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento con agentes tales como terapia antiviral, cidofovir e interleucina 2, citarabina (también conocida como ARA-C) o tratamiento con natalizimab para pacientes con MS o tratamiento con efaliztimab para pacientes con psoriasis u otros tratamientos para pacientes con PML. En realizaciones adicionales, las células T de la invención pueden usarse en combinación con quimioterapia, radiación, agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos u otros agentes de inmunoblación tales como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3 u otras terapias con anticuerpos, citotóxica, fludarabina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micoplenólico, esteroides, FR901228, citocinas e irradiación. Estos fármacos inhiben o bien la fosfatasa dependiente de calcio calcineurina (ciclosporina y FK506) o inhiben la p70S6 cinasa que es importante para la señalización inducida por factor de crecimiento (rapamicina) (Henderson, Naya *et al.* 1991; Liu, Albers *et al.* 1992; Bierer, Hollander *et al.* 1993). En una realización adicional, las composiciones de células de la presente invención se administran a un paciente junto con (por ejemplo, antes de, simultáneamente con o tras) trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T usando agentes quimioterápicos tales como fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida o anticuerpos tales como

OKT3 o CAMPATH. En otra realización, las composiciones de células de la presente invención se administran tras la terapia ablativa de células B tal como agentes que reaccionan con CD20, por ejemplo, Rituxan. Por ejemplo, en una realización, pueden someterse sujetos a un tratamiento convencional con quimioterapia de alta dosis seguida por trasplante de células madre de sangre periférica. En determinadas realizaciones, tras el trasplante, los sujetos reciben una infusión de las células inmunitarias expandidas de la presente invención. En una realización adicional, se administran células expandidas antes o después de la cirugía.

Otras definiciones

- A menos que se especifique lo contrario, “un”, “una”, “el/la” y “al menos un” se usan de manera intercambiable y significan uno o más de uno.

10 - Los residuos de aminoácido en una secuencia de polipéptido se designan en el presente documento según el código de una letra, en el que, por ejemplo, Q significa residuo de Gln o glutamina, R significa residuo de Arg o arginina y D significa residuo de Asp o ácido aspártico.

- Sustitución de aminoácido significa el remplazo de un residuo de aminoácido por otro, por ejemplo el remplazo de un residuo de arginina por un residuo de glutamina en una secuencia de péptido es una sustitución de aminoácido.

15 - Los nucleótidos se designan de la siguiente manera: se usa el código de una letra para designar la base de un nucleósido: a es adenina, t es timina, c es citosina y g es guanina. Para los nucleótidos degenerados, r representa g o a (nucleótidos de purina), k representa g o t, s representa g o c, w representa a o t, m representa a o c, y representa t o c (nucleótidos de pirimidina), d representa g, a o t, v representa g, a o c, b representa g, t o c, h representa a, t o c, y n representa g, a, t o c.

20 - Tal como se usa en el presente documento, “ácido nucleico” o “polinucleótidos” se refieren a nucleótidos y/o polinucleótidos, tales como ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), oligonucleótidos, fragmentos generados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y fragmentos generados mediante cualquiera de ligación, escisión, acción de endonucleasa y acción de exonucleasa. Las moléculas de ácido nucleico pueden estar compuestas por monómeros que son nucleótidos que se producen de manera natural (tales como ADN y ARN), o análogos de nucleótidos que se producen de manera natural (por ejemplo, formas enantioméricas de nucleótidos que se producen de manera natural) o una combinación de ambos. Los nucleótidos modificados pueden tener alteraciones en restos de azúcar y/o en restos de base de pirimidina o purina. Las modificaciones de azúcares incluyen, por ejemplo, remplazo de uno o más grupos hidroxilo por halógenos, grupos alquilo, aminas y grupos azido, o los azúcares pueden funcionalizarse como éteres o ésteres. Además, el resto de azúcar completo puede remplazarse por estructuras estérica y electrónicamente similares, tales como aza-azúcares y análogos de azúcares carbocíclicos. Los ejemplos de modificaciones en un resto de base incluyen purinas y pirimidinas alquiladas, purinas o pirimidinas aciladas, u otros sustitutos heterocíclicos bien conocidos. Los monómeros de ácido nucleico pueden unirse mediante enlaces fosfodiéster o análogos de tales uniones. Los ácidos nucleicos pueden ser o bien de cadena sencilla o bien de cadena doble.

35 - Por receptor de antígeno quimérico (CAR) quiere decirse moléculas que combinan un dominio de unión frente a un componente presente en la célula diana, por ejemplo una especificidad basada en anticuerpo por un antígeno deseado (por ejemplo, antígeno tumoral) con un dominio intracelular de activación de receptor de células T para generar una proteína quimérica que muestra una actividad inmunitaria celular anti-diana específica. Generalmente, CAR consiste en anticuerpo de cadena sencilla extracelular (scFvFc) fusionado con el dominio de señalización intracelular de la cadena zeta de complejo de receptor de antígeno de células T (scFvFc:ζ) y tiene la capacidad, cuando se expresa en células T, de redirigir el reconocimiento de antígeno basándose en la especificidad del anticuerpo monoclonal. Un ejemplo de CAR usado en la presente invención es un CAR que dirige contra el antígeno ROR1 y puede comprender como ejemplo no limitativo las secuencias de aminoácidos: SEQ ID NO: 79 a 138.

45 - El término “endonucleasa” se refiere a cualquier enzima silvestre o variante que puede catalizar la hidrólisis (escisión) de enlaces entre ácidos nucleicos dentro de una molécula de ADN o ARN, preferiblemente una molécula de ADN. Las endonucleasas no escinden la molécula de ADN o ARN independientemente de su secuencia, sino que reconocen y escinden la molécula de ADN o ARN en secuencias de polinucleótido específicas, denominadas adicionalmente “secuencias diana” o “sitios diana”. Las endonucleasas pueden clasificarse como endonucleasas de corte poco frecuente cuando tienen normalmente un sitio de reconocimiento de polinucleótido de más de 12 pares de bases (pb) de longitud, más preferiblemente de 14-55 pb. Las endonucleasas de corte poco frecuente aumentan significativamente HR induciendo roturas de cadena doble de ADN (DSB) en un locus definido (Perrin, Buckle *et al.* 1993; Rouet, Smih *et al.* 1994; Chouluka, Perrin *et al.* 1995; Pingoud y Silva 2007). Las endonucleasas de corte poco frecuente pueden ser por ejemplo una endonucleasa dirigida (Paques y Duchateau 2007), una nucleasa de dedos de cinc quimérica (ZFN) resultante de la fusión de dominios de dedos de cinc modificados por ingeniería con el dominio catalítico de una enzima de restricción tal como FokI (Porteus y Carroll 2005), una endonucleasa Cas9 del sistema CRISPR (Gasiunas, Barrangou *et al.* 2012; Jinek, Chilinski *et al.* 2012; Cong, Ran *et al.* 2013; Mali, Yang *et al.* 2013) o una endonucleasa química (Eisenschmidt, Lanio *et al.* 2005; Arimondo, Thomas *et al.* 2006). En las endonucleasas químicas, un agente de escisión químico o peptídico se conjuga o bien con un polímero de ácidos nucleicos o bien con otro ADN que reconoce una secuencia diana específica, dirigiendo así la actividad de escisión a una secuencia

específica. Las endonucleasas químicas también abarcan nucleasas sintéticas tales como conjugados de ortofenantrolina, una molécula de escisión de ADN, y oligonucleótidos de formación de tríplex (TFO), que se sabe que se unen a secuencias de ADN específicas (Kalish y Glazer 2005). Tales endonucleasas químicas están comprendidas en el término “endonucleasa” según la presente invención.

5 - Por “nucleasa TALE” (TALEN) quiere decirse una proteína de fusión que consiste en un dominio de unión a ácido nucleico normalmente derivado de un efector de tipo activador de la transcripción (TALE) y un dominio catalítico de nucleasa para escindir una secuencia diana de ácido nucleico. El dominio catalítico es preferiblemente un dominio de nucleasa y más preferiblemente un dominio que tiene actividad endonucleasa, tal como por ejemplo I-TevI, ColE7, NucA y Fok-I. En una realización particular, el dominio TALE puede fusionarse a una meganucleasa tal como, por ejemplo, I-CreI y I-OnuI o variante funcional de las mismas. En una realización más preferida, dicha nucleasa es una nucleasa TALE monomérica. Una nucleasa TALE monomérica es una nucleasa TALE que no requiere dimerización para el reconocimiento y escisión específicos, tales como las fusiones de repeticiones de TAL modificadas por ingeniería con el dominio catalítico de I-TevI descritas en el documento WO2012138927. Los efectores de tipo activador de la transcripción (TALE) son proteínas de la especie bacteriana *Xanthomonas* que comprenden una pluralidad de secuencias repetidas, comprendiendo cada repetición residuos en la posición 12 y 13 (RVD) que son específicos para cada base de nucleótido de la secuencia seleccionada como diana de ácido nucleico. También pueden derivarse dominios de unión con propiedades de unión a ácido nucleico base a base modulares (MBBD) similares a partir de nuevas proteínas modulares recientemente descubiertas por el solicitante en una especie bacteriana diferente. Las nuevas proteínas modulares tienen la ventaja de presentar más variabilidad de secuencia que las repeticiones de TAL. Preferiblemente, los RVD asociados con el reconocimiento de los diferentes nucleótidos son HD para reconocer C, NG para reconocer T, NI para reconocer A, NN para reconocer G o A, NS para reconocer A, C, G o T, HG para reconocer T, IG para reconocer T, NK para reconocer G, HA para reconocer C, ND para reconocer C, HI para reconocer C, HN para reconocer G, NA para reconocer G, SN para reconocer G o A e YG para reconocer T, TL para reconocer A, VT para reconocer A o G y SW para reconocer A. En otra realización, los aminoácidos críticos 12 y 13 pueden mutarse hacia otros residuos de aminoácido con el fin de modular su especificidad frente a los nucleótidos A, T, C y G y en particular para potenciar esta especificidad. Las nucleasas TALE ya se han descrito y usado para estimular el direccionamiento génico y modificaciones génicas (Boch, Scholze *et al.* 2009; Moscou y Bogdanove 2009; Christian, Cermak *et al.* 2010; Li, Huang *et al.* 2011). Hay nucleasas TAL personalizadas disponibles comercialmente con el nombre comercial TALEN™ (Collectis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 París, Francia).

La endonucleasa de corte poco frecuente según la presente invención también puede ser una endonucleasa Cas9. Recientemente, se ha desarrollado una nueva herramienta de modificación por ingeniería del genoma basándose en la nucleasa Cas9 guiada por ARN (Gasiunas, Barrangou *et al.* 2012; Jinek, Chilikinski *et al.* 2012; Cong, Ran *et al.* 2013; Mali, Yang *et al.* 2013) a partir del sistema inmunitario adaptativo de CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) de procariotas de tipo II (para una revisión, véase (Sorek, Lawrence *et al.* 2013)). El sistema asociado a CRISPR (Cas) se descubrió por primera vez en bacterias y funciona como defensa contra ADN foráneo, ya sea viral o de plásmido. La modificación por ingeniería del genoma mediada por CRISPR procede en primer lugar mediante la selección de secuencia diana con frecuencia flanqueada por un motivo de secuencia corta, denominado motivo adyacente de protoespaciador (PAM). Tras la selección de secuencia diana, se modifica por ingeniería un ARNcr específico, complementario a esta secuencia diana. ARNcr de transactivación (ARNcrtra) requeridos en los sistemas de tipo II de CRISPR se emparejan con el ARNcr y se unen a la proteína Cas9 proporcionada. Cas9 actúa como anclaje molecular facilitando el apareamiento de bases de ARNcrtra con ARNcr (Deltcheva, Chilikinski *et al.* 2011). En este complejo ternario, la estructura doble de ARNcrtra:ARNcr actúa como ARN de guía que dirige la endonucleasa Cas9 a la secuencia diana relacionada. El reconocimiento de diana por parte del complejo Cas9-ARNcrtra:ARNcr se inicia examinando la secuencia diana para determinar homología entre la secuencia diana y el ARNcr. Además de la complementariedad de secuencia diana-ARNcr, la selección como diana de ADN requiere la presencia de un motivo corto adyacente al protoespaciador (motivo adyacente de protoespaciador, PAM). Tras el emparejamiento entre el ARN doble y la secuencia diana, posteriormente Cas9 introduce una rotura de cadena doble roma 3 bases en sentido 5' del motivo PAM (Garneau, Dupuis *et al.* 2010).

La endonucleasa de corte poco frecuente puede ser una endonucleasa dirigida, también conocida con el nombre de meganucleasa. Tales endonucleasas dirigidas se conocen bien en la técnica (Stoddard 2005). Las endonucleasas dirigidas reconocen una secuencia diana de ADN y generan una rotura de cadena sencilla o doble. Las endonucleasas dirigidas son altamente específicas, que reconocen sitios diana de ADN que oscilan entre 12 y 45 pares de bases (pb) de longitud, habitualmente que oscilan entre 14 y 40 pb de longitud. La endonucleasa dirigida según la invención puede corresponder por ejemplo a una endonucleasa LAGLIDADG, a una endonucleasa HNH o a una endonucleasa GIY-YIG. La endonucleasa dirigida preferida según la presente invención puede ser una variante de I-CreI.

- Por “vector de suministro” o “vectores de suministro” quiere decirse cualquier vector de suministro que puede usarse en la presente invención para poner en contacto con la célula (es decir “poner en contacto”) o suministrar al interior de células o compartimentos subcelulares (es decir, “introducir”) agentes/productos químicos y moléculas (proteínas o ácidos nucleicos) necesarios en la presente invención. Incluye, pero no se limita a, vectores de suministro liposomales, vectores de suministro virales, vectores de suministro farmacológicos, portadores químicos,

portadores poliméricos, lipoplejos, poliplexos, dendrímeros, microburbujas (agentes de contraste para ecografía), nanopartículas, emulsiones u otros vectores de transferencia apropiados. Estos vectores de suministro permiten el suministro de moléculas, productos químicos, macromoléculas (genes, proteínas) u otros vectores tales como plásmidos, péptidos desarrollados por Diatos. En estos casos, los vectores de suministro son portadores moleculares. Por “vector de suministro” o “vectores de suministro” también quiere decirse métodos de suministro para realizar la transfección.

- Los términos “vector” o “vectores” se refieren a una molécula de ácido nucleico que puede transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Un “vector” en la presente invención incluye, pero no se limita a, un vector viral, un plásmido, un vector de ARN o una molécula de ADN o ARN lineal o circular que puede consistir en ácidos nucleicos cromosómicos, no cromosómicos, semisintéticos o sintéticos. Los vectores preferidos son los que pueden realizar replicación autónoma (vector episomal) y/o expresión de ácidos nucleicos a los que están unidos (vectores de expresión). Los expertos en la técnica conocen grandes cantidades de vectores adecuados y que están comercialmente disponibles.

Los vectores virales incluyen retrovirus, adenovirus, parvovirus (por ejemplo virus adenoasociados), coronavirus, virus de ARN de cadena negativa tales como ortomixovirus (por ejemplo, virus influenza), rabdovirus (por ejemplo, virus de la rabia y estomatitis vesicular), paramixovirus (por ejemplo, sarampión y Sendai), virus de ARN de cadena positiva tales como picornavirus y alfavirus, y virus de ADN de cadena doble incluyendo adenovirus, herpesvirus (por ejemplo, virus del herpes simple tipos 1 y 2, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus) y poxvirus (por ejemplo, vaccinia, viruela aviar y viruela del canario). Otros virus incluyen virus de Norwalk, togavirus, flavivirus, reovirus, papovavirus, hepadnavirus y virus de la hepatitis, por ejemplo. Los ejemplos de retrovirus incluyen: leucosis-sarcoma aviar, tipo C de mamíferos, virus de tipo B, virus de tipo D, grupo HTLV-BLV, lentivirus, espumavirus (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, In *Fundamental Virology*, tercera edición, B. N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1996).

- Por “vector lentiviral” quiere decirse vectores lentivirales basados en VIH que son muy prometedores para el suministro génico debido a su capacidad de empaquetamiento relativamente grande, inmunogenicidad reducida y su capacidad para transducir de manera estable con alta eficacia una gran gama de tipos de células diferentes. Los vectores lentivirales se generan habitualmente tras la transfección transitoria de tres plásmidos (de empaquetamiento, envuelta y transferencia) o más en células productoras. Al igual que el VIH, los vectores lentivirales entran en la célula diana mediante la interacción de glicoproteínas de superficie viral con receptores en la superficie celular. Al entrar, el ARN viral experimenta transcripción inversa, que está mediada por el complejo de transcriptasa inversa viral. El producto de la transcripción inversa es un ADN viral lineal de cadena doble, que es el sustrato para la integración viral en el ADN de las células infectadas. Por “vectores lentivirales integrantes (o LV)” quiere decirse vectores tales que, como ejemplo no limitativo, pueden integrarse en el genoma de una célula diana. Por el contrario, por “vectores lentivirales no integrantes (o NILV)” quiere decirse vectores de suministro génico eficaces que no se integran en el genoma de una célula diana mediante la acción de la integrasa del virus.

- Los vectores de suministro y vectores pueden asociarse o combinarse con cualquier técnica de permeabilización celular tal como sonoporación o electroporación o derivados de estas técnicas.

- Por célula o células quiere decirse cualquier célula viva eucariota, célula primaria y línea celular derivadas de estos organismos para cultivos *in vitro*.

- Por “célula primaria” o “células primarias” quiere decirse células tomadas directamente de tejido vivo (es decir, material de biopsia) y establecidas para su crecimiento *in vitro*, que se han sometido a muy pocas duplicaciones de población y por tanto son más representativas de los componentes y características funcionales principales de tejidos de los que se derivan, en comparación con líneas celulares artificialmente inmortalizadas o tumorigénicas continuas.

Como ejemplos no limitativos, pueden seleccionarse líneas celulares del grupo que consiste en células CHO-K1; células HEK293; células Caco2; células U2-OS; células NIH 3T3; células NSO; células SP2; células CHO-S; células DG44; células K-562, células U-937; células MRC5; células IMR90; células Jurkat; células HepG2; células HeLa; células HT-1080; células HCT-116; células Hu-h7; células Huvec; células Molt 4.

Todas estas líneas celulares pueden modificarse mediante el método de la presente invención para proporcionar modelos de línea celular para producir, expresar, cuantificar, detectar, estudiar un gen o una proteína de interés; estos modelos también pueden usarse para examinar moléculas biológicamente activas de interés en la investigación y producción y diversos campos tales como química, biocombustibles, productos terapéuticos y agronomía, como ejemplos no limitativos.

- Por “mutación” quiere decirse la sustitución, delección, inserción de hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, veinte, veinticinco, treinta, cuarenta, cincuenta o más nucleótidos/aminoácidos en un polinucleótido (ADNc, gen) o una secuencia de polipéptido. La mutación puede afectar a la secuencia codificante de un gen o a su secuencia reguladora. También puede afectar a la estructura de la secuencia genómica o a la estructura/estabilidad del ARNm codificado.

- Por “variante(s)” quiere decirse una variante de repetición, una variante, una variante de unión a ADN, una variante de nucleasa TALE, una variante de polipéptido obtenida mediante mutación o remplazo de al menos un residuo en la secuencia de aminoácidos de la molécula original.

- 5 - Por “variante funcional” quiere decirse un mutante catalíticamente activo de una proteína o un dominio de proteína; tal mutante puede tener la misma actividad en comparación con su proteína o dominio de proteína original o propiedades adicionales, o actividad superior o inferior.

10 - “Identidad” se refiere a la identidad de secuencia entre dos moléculas de ácido nucleico o polipéptidos. La identidad puede determinarse comparando una posición en cada secuencia que puede alinearse con fines de comparación. Cuando una posición en la secuencia comparada está ocupada por la misma base, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. Un grado de similitud o identidad entre secuencias de ácido nucleico o de aminoácidos es una función del número de nucleótidos idénticos o coincidentes en posiciones compartidas por las secuencias de ácido nucleico. Pueden usarse diversos algoritmos y/o programas de alineación para calcular la identidad entre dos secuencias, incluyendo FASTA o BLAST, que están disponibles como parte del paquete de análisis de secuencias GCG (University of Wisconsin, Madison, Wis.), y pueden usarse, por ejemplo, con los parámetros por defecto. Por ejemplo, se contemplan polipéptidos que tienen al menos el 70%, el 85%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99% de identidad con respecto a polipéptidos específicos descritos en el presente documento y preferiblemente que muestran sustancialmente las mismas funciones, así como polinucleótidos que codifican para tales polipéptidos. A menos que se indique lo contrario, una puntuación de similitud se basará en el uso de BLOSUM62. Cuando se usa BLASTP, la similitud en porcentaje se basa en la puntuación positiva de BLASTP y la identidad de secuencia en porcentaje se basa en la puntuación de identidad de BLASTP. Las “identidades” de BLASTP muestran el número y la fracción de residuos totales en los pares de secuencias de alta puntuación que son idénticos; y los “positivos” de BLASTP muestran el número y la fracción de residuos para los que las puntuaciones de alineación tienen valores positivos y que son similares entre sí. Secuencias de aminoácidos que tienen estos grados de identidad o similitud o cualquier grado intermedio de identidad de similitud con respecto a las secuencias de aminoácidos dadas a conocer en el presente documento se contemplan y quedan abarcadas por esta divulgación. Las secuencias de polinucleótido de polipéptidos similares se deducen usando el código genético y pueden obtenerse mediante medios convencionales, en particular mediante traducción inversa de su secuencia de aminoácidos usando el código genético.

30 - “Dominio de transducción de señales” o “ligando coestimulador” se refieren a una molécula en una célula presentadora de antígeno que se une específicamente a una molécula coestimuladora relacionada en una célula T, proporcionando así una señal que, además de la señal primaria proporcionada, por ejemplo, mediante la unión de un complejo TCR/CD3 con una molécula de MHC cargada con péptido, media en una respuesta de células T, incluyendo, pero sin limitarse a, activación de la proliferación, diferenciación y similares. Un ligando coestimulador puede incluir, pero no se limita a, CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, ligando coestimulador inducible (ICOS-L), molécula de adhesión intercelular (ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1CB, HVEM, receptor de linfotóxina beta, 3/TR6, ILT3, ILT4, un agonista o anticuerpo que se une a receptor de ligando de tipo Toll y un ligando que se une específicamente a B7-H3. Un ligando coestimulador también abarca, entre otras cosas, un anticuerpo que se une específicamente a una molécula coestimuladora presente en una célula T, tal como, pero sin limitarse a, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno asociado a función de linfocito 1 (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente a CD83.

Una “molécula coestimuladora” se refiere a la pareja de unión relacionada en una célula T que se une específicamente a un ligando coestimulador, mediando así en una respuesta coestimuladora por parte de la célula, tal como, pero sin limitarse a, proliferación. Las moléculas coestimuladoras incluyen, pero no se limitan a, una molécula de clase I de MHC, BTLA y receptor de ligando de tipo Toll.

- 45 Una “señal coestimuladora” tal como se usa en el presente documento se refiere a una señal que, en combinación con una señal primaria, tal como ligación de TCR/CD3, conduce a proliferación de células T y/o regulación por incremento o regulación por disminución de moléculas clave.

50 El término “dominio de unión a ligando extracelular” tal como se usa en el presente documento se define como un oligo o polipéptido que puede unirse a un ligando. Preferiblemente, el dominio podrá interactuar con una molécula de superficie celular. Por ejemplo, el dominio de unión a ligando extracelular puede elegirse para reconocer un ligando que actúa como marcador de superficie celular en células diana asociadas con un estado patológico particular. Por tanto, los ejemplos de marcadores de superficie celular que pueden actuar como ligandos incluyen los asociados con infecciones virales, bacterianas y parasitarias, enfermedad autoinmunitaria y células cancerosas.

- 55 El término “sujeto” o “paciente” tal como se usa en el presente documento incluye todos los miembros del reino animal incluyendo primates no humanos y seres humanos.

La descripción anteriormente escrita de la invención proporciona una manera y procedimiento de realizarla y usarla de tal manera que se permite a cualquier experto en esta técnica realizar y usar la misma, proporcionándose esta capacitación en particular para el contenido de las reivindicaciones adjuntas, que constituyen una parte de la descripción original.

Cuando se menciona un límite o intervalo numérico en el presente documento, se incluyen los puntos de extremo. Además, todos los valores e intervalos secundarios dentro de un límite o intervalo numérico se incluyen específicamente como si se escribieran explícitamente.

- 5 La descripción anterior se presenta para permitir a un experto en la técnica realizar y usar la invención, y se proporciona en el contexto de una aplicación particular y sus requisitos.

Habiendo descrito esta invención de manera general, puede obtenerse una comprensión adicional mediante referencia a determinados ejemplos específicos, que se proporcionan en el presente documento únicamente con fines de ilustración, y no se pretende que sean limitativos a menos que se especifique lo contrario.

Método general

10 *Células primarias*

- Se aislaron células mononucleares de sangre periférica mediante centrifugación por gradiente de densidad a partir de capas leucocíticas de donantes voluntarios sanos (Etablissement Français du Sang). Después se purificaron linfocitos T usando el kit de enriquecimiento de células T humanas EasySep (Stemcell Technologies) y se activaron con reactivo Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Life Technologies) en medio X-vivo 15 (Lonza) complementado con IL-2 20 ng/ml (Miltenyi) y suero AB humano al 5% (Seralab).

Líneas celulares

- Se obtuvieron las líneas celulares K562, Jeko-1, MDA-MB-231, PC-3 y MCF-7 de la colección americana de cultivos tipo. Se cultivaron células K562 en IMDM complementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mmol/l y penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 100 µg/ml. Se cultivaron células Jeko-1 en RPMI 1640 complementado con FCS inactivado por calor al 20% CS, L-glutamina 2 mmol/l y penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 100 µg/ml. Se cultivaron células MDA-MB-231 en DMEM complementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mmol/l y penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 100 µg/ml. Se cultivaron células PC-3 en F-12K complementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mmol/l y penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 100 µg/ml. Se cultivaron células MCF-7 en DMEM complementado con FCS inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mmol/l y penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 100 µg/ml e insulina humana 0,01 mg/ml.

Cuantificación de expresión en superficie celular de ROR1

- Se determinó el número de moléculas de superficie de ROR1 en diferentes líneas celulares humanas mediante unión de saturación usando el clon de anticuerpo anti-ROR1 monoclonal 2A (Miltenyi) y Dako QiFIKIT según las instrucciones del fabricante.

Síntesis de ADN que codifica para scCAR

Se sintetizó el ADN que codifica para los scCAR por parte de GenScript.

Construcción de vectores de ARNm de transcripción in vitro para scCAR

Se clonó el ADN que codifica para los scCAR en el plásmido pCLS9632 entre el promotor de T7 y la poli A de BGH.

35 *Transcripción in vitro de ARN*

- Se transcribió *in vitro* ARNm que codifica para el scCAR y se poliadeniló usando el kit mMessage mMachine T7 Ultra (Life technologies) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se purificaron los ARN con columnas RNeasy (Qiagen), se eluyeron en medio de citoporción T (Harvard Apparatus) y se cuantificaron midiendo la absorbancia a 260 nm usando un espectrofotómetro Nanodrop ND-1000. Se verificó la calidad del ARN en un gel de agarosa de formaldehído/MOPS desnaturizante.

Electroporación de ARN de células T

- 4-5 días u 11-12 tras la activación, se transfectaron los linfocitos T mediante electrotransferencia de ARN mensajero usando un sistema AgilePulse MAX (Harvard Apparatus). Se mezclaron 5×10^6 células con 15 µg del ARNm que codifica para el scCAR en una cubeta de 0,4 cm. Se realizó la electroporación según el protocolo expuesto en el documento WO2013176915. Tras la electroporación, se diluyeron las células en medio de cultivo y se incubaron a 37°C/CO₂ al 5%.

Detección de scCAR

- Mediante citometría de flujo: Se tiñeron las células T con anticuerpos de cabra anti-(Fab)₂ de ratón policlonales marcados con PE (Jackson Immunoresearch) o proteína L marcada con biotina (GenScript) seguido por estreptavidina marcada con ficoeritrina (BD pharmingen) y finalmente se analizaron usando el citómetro de flujo

MACSQuant (Miltenyi).

Mediante inmunotransferencia de tipo Western: se lisaron 1×10^6 células T en 50 μ l de tampón RIPA que contenía ortovanadato 1 mM, 3 μ g/ml de inhibidor de proteasa y 2 mM de PMSF. Se separaron los lisados celulares mediante SDS-PAGE en un gel de acrilamida Any KD™ (BioRad). Tras la transferencia a una membrana de nitrocelulosa, se incubó esto con un anticuerpo de ratón anti-CD3z humana (pharmingen) y después con un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Sigma). Se reveló la unión de anticuerpo usando el kit ECL (Pierce).

Ensayo de desgranulación

Se cultivaron 5×10^4 células T conjuntamente con 5×10^4 células positivas para ROR1 o negativas para ROR1 en 0,1 ml por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añadió anticuerpo anti-CD107a marcado con APC (BD Biosciences) al comienzo del cultivo conjunto además de 1 μ g/ml de anticuerpo anti-CD49d (BD Biosciences), 1 μ g/ml de anticuerpo anti-CD28 (Miltenyi) y 1x disolución de monensina (eBioscience). Tras una incubación de 6 h, se tiñeron las células con un tinte de viabilidad que puede fijarse (eBioscience) y anticuerpo anti-CD8 marcado con Vioblue (Miltenyi) y se analizaron usando el citómetro de flujo MACSQuant (Miltenyi). Las células T citotóxicas en desgranulación corresponden a células CD8+CD107a+.

Ensayo de liberación de citocinas

Se cultivaron 5×10^4 células T conjuntamente con 5×10^4 células positivas para ROR1 o negativas para ROR1 en 0,1 ml por pocillo en una placa de 96 pocillos. Tras una incubación de 24 horas, se recogieron los sobrenadantes de cultivo y se analizaron para determinar células positivas para IFN γ ROR1 o negativas para ROR1.

Ensayo de citotoxicidad

Con células diana adherentes: se sembraron 2×10^4 células positivas para ROR1 o negativas para ROR1 en 0,1 ml por pocillo en una placa de 96 pocillos. El día después de la siembra en placas, se marcaron las células positivas para ROR1 y negativas para ROR1 con CellTrace CFSE y se cultivaron conjuntamente con 4×10^5 células T durante 4 horas. Después se recogieron las células, se tiñeron con un tinte de viabilidad que puede fijarse (eBioscience) y se analizaron usando el citómetro de flujo MACSQuant (Miltenyi).

Se calculó el porcentaje de lisis específica usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de lisis celular} = 100\% - \frac{\frac{\% \text{ de células diana viables tras el cultivo conjunto con células T modificadas por CAR}}{\% \text{ de células de control viables tras el cultivo conjunto con células T modificadas por CAR}}}{\frac{\% \text{ de células diana viables tras el cultivo conjunto con células T no modificadas}}{\% \text{ de células de control viables tras el cultivo conjunto con células T no modificadas}}}$$

Con células diana en suspensión: se marcaron células positivas para ROR1 y negativas para ROR1 respectivamente con CellTrace CFSE y CellTrace Violet. Se cultivaron aproximadamente 2×10^4 células positivas para ROR1 conjuntamente con 2×10^4 células negativas para ROR1 con 4×10^5 células T en 0,1 ml por pocillo en una placa de 96 pocillos. Tras una incubación de 4 horas, se recogieron las células y se tiñeron con un tinte de viabilidad que puede fijarse (eBioscience) y se analizaron usando el citómetro de flujo MACSQuant (Miltenyi).

Se calculó el porcentaje de lisis específica usando la fórmula anterior.

Ejemplos

Ejemplos de secuencias de polipéptido de CAR:

A continuación en el presente documento se presentan las secuencias SEQ ID NO: 79 a 138 (con péptido señal) de 60 scCAR de ROR1. Estas tienen arquitectura de CAR de V1 a V6, y scFv de 8 anticuerpos diferentes: 2A2, 4A5, D10, G6, G3, H10, 2A4 y 1C11.

Las versiones V1, V3 y V5 (scCAR con el dominio transmembrana de CD8 α) se sometieron a ensayo en los siguientes experimentos excepto por el scCAR con los scFv de 2A2, para el que sólo se sometió a prueba la versión V1 (como referencia para comparación), teniendo éste la misma estructura que la descrita por Hudecek *et al* (2013).

Las secuencias dentro de un recuadro corresponden a secuencias de V_H y V_L preferidas. Sin embargo, V_H y V_L pueden conmutarse para mejorar la eficacia de CAR según la invención.

2A2 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 79)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAI DPET
GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVTSAAGGGSGGGGSGG
GGS

DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT

LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTKLEIK

GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A2 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.80)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAI DPET
GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVTSAAGGGSGGGGSGG
GGS

DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT

LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTKLEIK

GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGR
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP
R

2A2 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.81)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAI DPET
GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVTSAAGGGSGGGGSGG
GGS

DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT

LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTKLEIK

TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A2 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.82)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAI DPET
GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVTSAAGGGSGGGGSGG
GGS

DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT

LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTKLEIK

TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A2 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.83)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSYEMHWVIQTPVHGLEWIGAIIDPET
 GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVSAAGGGSGGGSGG
 GGSDIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT
 LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGKLEIKEPKSPDKHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIAARTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP
 VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A2 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.84)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSYEMHWVIQTPVHGLEWIGAIIDPET
 GGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDYDSFTYWGQGLTVSAAGGGSGGGSGG
 GGSDIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFT
 LTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGKLEIKEPKSPDKHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIAARTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMR
 PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR
 RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.85)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSYEMHWVIQTPVHGLEWIGAIIDPET
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNLYLQMSLRSEDAMYYCGRYDYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAGGGSGGGSGG
 GGS

DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVP

SRFSGGGSGQDYS
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFYTFGGGKLEMKGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRK
 LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGR
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.86)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQSGAELVRPGASVTLSCASGYTFSYEMHWVIQTPVHGLEWIGAIIDPET
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNLYLQMSLRSEDAMYYCGRYDYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAGGGSGGGSGG
 GGS

DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVP

SRFSGGGSGQDYS
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFYTFGGGKLEMKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTFRFSVVKRGRK
 KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGR
 GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.87)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGT
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDAMYYCGRYDYDGYAMDYWGQGTSVTVSS GGGGSGGGGSG
 GGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEMK TTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
 DIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKFSRSADAPA
 YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.88)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGT
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDAMYYCGRYDYDGYAMDYWGQGTSVTVSS GGGGSGGGGSG
 GGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEMK TTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
 DIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKFSRSADAP
 AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
 GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.89)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGT
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDAMYYCGRYDYDGYAMDYWGQGTSVTVSS GGGGSGGGGSG
 GGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEMK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
 QTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRK
 NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

4A5 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.90)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGT
 TYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDAMYYCGRYDYDGYAMDYWGQGTSVTVSS GGGGSGGGGSG
 GGGSDIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASPDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL
 TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEMK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
 CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRP

VQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.91)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGG
FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTTDDTAMYYCARRGSSYSMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGGSGG
GGS EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTSSM
EAEDAAIYYCQWNYPLITFGSGTKLEIQGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK
QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.92)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGG
FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTTDDTAMYYCARRGSSYSMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGGSGG
GGS EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTSSM
EAEDAAIYYCQWNYPLITFGSGTKLEIQGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFTLRFSVVKRGRKKLLYIF
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.93)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGG
FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTTDDTAMYYCARRGSSYSMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGGSGG
GGS EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTSSM
EAEDAAIYYCQWNYPLITFGSGTKLEIQTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW
APLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG
QNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.94)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGG
FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTTDDTAMYYCARRGSSYSMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGGSGG
GGS EIVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTSSM
EAEDAAIYYCQWNYPLITFGSGTKLEIQTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFF
LALTSTALLFLLFTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.95)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVWAGG
 FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTDDTAMYCARRGSSYSMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGGSGG
 GGSIEVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSM
 EAEDAAIYYCQQWNYPLITFGSGTKLEIQEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE
 DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEG
 LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.96)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLKESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVWAGG
 FTNYSALKSRLSISKDNSKSQVLLKMTSLQTDDTAMYCARRGSSYSMDYWGGQTSVTVSSGGGGSGGGGSGG
 GGSIEVLSQSPAITAASLGQKVTITCSASSNVSYIHWYQQRSGTSPRPWIYEISKLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSM
 EAEDAAIYYCQQWNYPLITFGSGTKLEIQEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
 EDGSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQE
 GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10-V1 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 97)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGGQTLTVS
 SGGGGSGGGGSGGGGSIEVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYI
 WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ
 GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG
 LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10-V2 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 98)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGGQTLTVS
 SGGGGSGGGGSGGGGSIEVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIIS
 FFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ
 QQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD
 GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10-V3 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 99)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGQGLTVTS
 SGGGGSGGGSGGGGS[EIVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ
 PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG
 CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
 ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10-V4 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 100)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGQGLTVTS
 SGGGGSGGGSGGGGS[EIVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ
 PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFVSVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED
 GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
 NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

D10-V5 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 101)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGQGLTVTS
 SGGGGSGGGSGGGGS[EIVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAP
 PVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLL
 SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
 RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTY
 DALHMQALPPR

5

D10-V6 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 102)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQL(Q/K)ESGPGLV(K/A)PSETLSLTCTVSGFSLTSYGYVHWVRQPPGKGLEWLG
 VIWAGGFTNYN(P/S)SLKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTA(A/D)DTA(V/M)YYCARRGSSYSMDYWGQGLTVTS
 SGGGGSGGGSGGGGS[EIVL(T/S)QSPATLSLSPGERATLSC(R/S)ASSNVSYIHWYQQK(P/S)GQAPRPWIYEISK
 LA(T/S)GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLE(P/A)EDFA(V/I)YYCQQWNYPLITFGQGTKLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAP
 PVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLF
 FLTLRFVSVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
 GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT
 YDALHMQALPPR

G6 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.103)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
[DYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP
R

G6 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.104)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
[DYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRG
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR

G6 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.105)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
[DYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
FACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD
APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G6 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.106)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
[DYSLTISSELEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD
FACDIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA

DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G6 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.107)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
DYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G6 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.108)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGFAFTGYNMNWWVKQTNGKSLEWIGSIDPYY
GGSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSDSAVYYCARSPGGDYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[DIKMTQSPSSMYASVGERVTITCKASQGINSYSGWFQQKPGKSPKTLIYRGNRLVDGVPSRFSGSGSGQ]
DYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFM
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPR
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.109)

MALPVTALLPLALLLHAARP[QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIYPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRR
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.110)

MALPVTALLPLALLLHAARP[QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIYPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRK

KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.111)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGSTVTSSGGGGSGGGSGG
GGGS¹DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGKTLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.112)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGSTVTSSGGGGSGGGSGG
GGGS¹DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGKTLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC
DIISFFALTSTALLFLLFLLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.113)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGSTVTSSGGGGSGGGSGG
GGGS¹DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGKTLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

G3 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.114)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYNFTNYWINWVKLRPGQGLEWIGEIPGS
GSTNYNEKFKSKATLTADTSSSTAYMQLSSLASEDSALYYCARDGNYYAMDYWGQGSTVTSSGGGGSGGGSGG
GGGS¹DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIYTSALHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPPYTFGGGKTLEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT

ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.115)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTTVSS]GGGGSGGGSGGG
GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTIS
SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.116)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTTVSS]GGGGSGGGSGGG
GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTIS
SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYI
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.117)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTTVSS]GGGGSGGGSGGG
GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTIS
SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.118)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTTVSS]GGGGSGGGSGGG
GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTIS
SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIISF
FLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ
QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.119)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
 AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTVTVSS]GGGGSGGGSGGG
 GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS
 SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
 EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE
 GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.120)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLEWVASISTGAS
 AYFPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDAMYYCARITTSTWYFDVWGAGTTVTVSS]GGGGSGGGSGGG
 GS[DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQDYSLTIS
 SLEYEDMGIYYCLQYDEFPTYFGGGTKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ
 EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE
 GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10-v1 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 121)

MALPVTALLPLALLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS
 TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNANSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTITVTVSS]GGG
 GSGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVITICRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV
 PSRFSGSGSGQDYTLTISLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPTYFGQGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCG
 VLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
 NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATK
 DTYDALHMQALPPR

H10-v2 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 122)

MALPVTALLPLALLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS
 TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNANSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTITVTVSS]GGG
 GSGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVITICRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV
 PSRFSGSGSGQDYTLTISLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPTYFGQGTKEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALL
 FLLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
 ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTA
 TKDTYDALHMQALPPR

H10-v3 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 123)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS]
 [TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTTTVTVSS]GGG
 GSGGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV]
 [PSRFSGSGSGQDYTLTISSLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPYTFGQGTKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
 PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE
 GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
 EAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

H10-v4 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 124)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS]
 [TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTTTVTVSS]GGG
 GSGGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV]
 [PSRFSGSGSGQDYTLTISSLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPYTFGQGTKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
 PAAGGAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLLFFTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE
 EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM
 AEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5 **H10-v5 humanizado** (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 125)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS]
 [TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTTTVTVSS]GGG
 GSGGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV]
 [PSRFSGSGSGQDYTLTISSLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPYTFGQGTKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
 PPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR
 GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL
 PPR

H10-v6 humanizado (SEQ ID NO: 1 + SEQ ID NO: 126)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EV(Q/K)LVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS]
 [TGASAYF(A/P)DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA(V/M)YYCARITTSTWYFDVWGQGTTTVTVSS]GGG
 GSGGGGSGGGGS[DIQMT(Q/K)SPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRL(Q/V)SGV]
 [PSRFSGSGSGQDYTLTISSLQ(P/Y)EDFATYYCLQYDEFPYTFGQGTKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLF
 PPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFTLRFSVVK
 RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
 DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
 LPPR

2A4 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.127)

MALPVTALLPLALLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSSGGGGSGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELKGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A4 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.128)

MALPVTALLPLALLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSSGGGGSGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFVSVKGRKKL
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A4 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.129)

MALPVTALLPLALLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSSGGGGSGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELKTTTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI
YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A4 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.130)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSS GGGGSGGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELK TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDII
SFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A4 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.131)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSS GGGGSGGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT
TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

2A4 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.132)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPNN
GGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCALQGFAYWGQGTPLTVSS GGGGSGGGGSGGGGS
MEIEITQTPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTRLELK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.133)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSS
GYTEYNQKFKDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRRGDYWGQGTILTVA GGGGSGGGGSGGGGS
GGGS MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNLWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDGVPKRFSGSRSGSDYSLT
ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKLELK GLAVSTISSFFPPGYQYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.134)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSS
 GYTEYNQKFCDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRRGDYWGQGTILTVSA GGGGSGGGGSG
 GGGG MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLT
 ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGG TKLELK GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLL
 YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR
 DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.135)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSS
 GYTEYNQKFCDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRRGDYWGQGTILTVSA GGGGSGGGGSG
 GGGG MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLT
 ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGG TKLELK TTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
 IWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ
 QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHD
 GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.136)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSS
 GYTEYNQKFCDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRRGDYWGQGTILTVSA GGGGSGGGGSG
 GGGG MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLT
 ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGG TKLELK TTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDII
 SFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
 QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGH
 DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.137)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYFTSYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSS
 GYTEYNQKFCDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRRGDYWGQGTILTVSA GGGGSGGGGSG
 GGGG MEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLT
 ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGG TKLELK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
 QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

1C11 v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.138)

MALPVTALLPLALLLHAARP EVKLQESGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPQGGLWIGYINPSS
 GYTEYNQKFKDKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYYCARRVLWLRGDIYWGQGTILTVSAGGGGSGGGGSG
 GGGGMEVLITQTPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNLWQQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFGSRSGSDYSLT
 ISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKELEKLEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLTFRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ
 TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKN
 PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

Ejemplo 1: Selección de líneas celulares positivas y negativas para ROR1

Para identificar líneas celulares que expresaban diferentes niveles de expresión en superficie celular de ROR1, se analizaron 12 líneas celulares humanas mediante citometría de flujo usando Qifikit (Dako) y el clon de AcM anti-ROR1 humano 2A2 (véase materiales y métodos). Anteriormente se había descrito en la bibliografía que nueve de esas líneas celulares eran positivas para ROR1 a nivel de ARNm o proteína (tabla 10).

Tabla 10: Líneas celulares que se notifica que son positivas para ROR1 en la bibliografía

línea celular	descripción	tipo de célula
MDA-MB-231	adherente	adenocarcinoma de mama
PC-3	adherente	adenocarcinoma de próstata
MDA-MB-468	adherente	adenocarcinoma de mama
Hs746T	adherente	carcinoma gástrico
NCI-H1993	adherente	cáncer de pulmón de células no pequeñas
HT-29	adherente	adenocarcinoma colorrectal
A549	adherente	adenocarcinoma de pulmón humano
Cal51	adherente	carcinoma de mama
Jeko-1	suspensión	linfoma de células del manto

Los resultados de citometría de flujo indican que las células MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26), MDA-MB-468 (ATCC® HTB. 132), Hs746T (ATCC® HTB-135) y HT-29 (ATCC® HTB-38) expresaban los niveles más altos de expresión en superficie celular de ROR1. Se detectaron niveles inferiores de expresión en superficie celular de ROR1, aproximadamente la mitad de los de las líneas celulares de alta expresión, en células PC-3 (ATCC® CRL-1435), NCI-H1993 (ATCC® CRL 5909), A549 (ATCC CCL-185) y Jeko-1 (ATCC CRL-3006) (figura 5).

A partir de estos resultados, también se observa que las células MCF-7, K562 y T no expresaban ROR1 y que las Cal51 sólo expresaban niveles muy bajos de ROR1 en su superficie.

A partir de estas líneas celulares, se seleccionaron tres adherentes para examinar la actividad de scCAR anti-ROR1: células PC-3 y MDA-MB-231 que expresan diferentes niveles de ROR1, y células MCF-7 que son negativas para ROR1.

Además, se seleccionaron dos líneas celulares de suspensión para examinar la actividad de scCAR anti-ROR1: células Jeko-1 que son positivas para ROR1 y células K562 que son negativas para ROR1.

Ejemplo 2: Generación de scCAR anti-ROR1

Se creó un conjunto de 18 scCAR específicos para ROR1 de 2ª generación (figura 1C) y se sometieron a prueba en los siguientes experimentos.

Resultan de la fusión de los siguientes elementos estructurales de las tablas 1-2:

- scFv de origen murino o forma humanizada a partir de D10, G6, G3, H10, 2A4 ó 1C11;
- un espaciador: FcγRIIIα, CD8α o bisagra de IgG1 humanos;
- el dominio transmembrana de CD8α humano y el dominio coestimulador de 41BB humano;
- el dominio de activación de CD3ζ humano

Se usaron diferentes scFv en los scCAR para generar receptores con diferentes afinidades de unión y diferentes especificidades de epítopos.

Los AcM D10 y G6 seleccionan como diana la región de tipo Ig en 3' y la región de ligador entre el dominio de tipo Ig y el dominio de CRD de ROR1 (figura 2).

- 5 Los AcM G3, H10 y 2A4 seleccionan como diana la región de tipo IgG de ROR1 (figura 2).

El AcM 1C11 selecciona como diana el dominio de CRD de ROR1 (figura 2).

Se usaron tres espaciadores de diferente longitud (16 AA, 45 AA y 231 AA) en los scCAR para intentar optimizar la implicación de scCAR con epítopos tanto proximales como distales de ROR1 (Guest *et al.*, 2005).

Ejemplo 3: Pruebas *in vitro* de scCAR anti-ROR1

- 10 Se sometieron a prueba los scCAR anti-ROR1 diseñados tal como anteriormente en células T primarias humanas usando un método de examen de dos etapas presentado en la figura 6.

En la primera etapa del proceso de examen, se sometieron a electroporación células T humanas primarias, anteriormente activadas durante 4-5 días con perlas anti-CD28/CD3 e IL-2, con ARNm que codificaba para los 18 scCAR anti-ROR1 anteriormente presentados. Un día tras la electroporación, se evaluó la expresión de scCAR mediante citometría de flujo e inmunotransferencia de tipo Western, y se evaluó la actividad de células T modificadas por scCAR midiendo la desgranulación de células T. Los scCAR que se detectaron mediante inmunotransferencia de tipo Western y que indujeron desgranulación específica significativa de células T ($\geq 20\%$) tras el cultivo conjunto con al menos una línea celular positiva para ROR1 se seleccionaron para pasar a través de la segunda etapa del proceso de examen.

- 20 En la segunda etapa del proceso de examen, se sometieron a electroporación células T humanas primarias, anteriormente activadas durante 11-12 días con perlas anti-CD28/CD3 e IL-2, con ARNm que codificaba para los scCAR anti-ROR1 seleccionados tras la primera etapa de examen. Uno-dos días tras la electroporación, se evaluó la expresión de scCAR mediante citometría de flujo y se evaluó la actividad de células T modificadas por scCAR midiendo funciones efectoras de células T (desgranulación, producción de IFN γ y actividad citolítica). Los scCAR que indujeron desgranulación específica significativa de células T ($\geq 20\%$), citotoxicidad específica significativa de células T ($\geq 20\%$ de la lisis de células diana) y producción significativa de IFN γ mediante células T (≥ 1500 pg/ml) tras el cultivo conjunto con al menos una línea celular positiva para ROR1 se seleccionaron como posibles candidatos de scCAR.

- 30 Se compararon sistemáticamente los scCAR anteriores con un scCAR de referencia que contenía el scFv 2A2 fusionado a una bisagra corta (SEQ ID NO: 79) ya que anteriormente se mostró que este scCAR era funcional en Hudecek *et al.*, 2013.

a) Examen primario de scCAR:

Expresión de scCAR

- 35 En primer lugar, se evaluó la expresión total de scCAR anti-ROR1 en células T mediante inmunotransferencia de tipo Western usando un AcM anti-CD3 zeta humana. Se observó que los scCAR que contenían el espaciador intermedio (bisagra de CD8 α) o el largo (bisagra de IgG1) se detectaban fuertemente en lisados de células T independientemente de qué scFv albergaban. Sin embargo, para los scCAR que contenían el espaciador corto (Fc γ R1II α), aquellos con los scFv G6, G3 y H10 se detectaron bien, mientras que aquellos con los scFv D10, 2A4 y 1C11 se detectaron débilmente o no se detectaron (figuras 7A y 7B).

- 40 Después, se evaluó la expresión en superficie de scCAR anti-ROR1 en células T mediante citometría de flujo usando anticuerpo anti-Fab o proteína L (figuras 8A y 8B).

Se observó que:

- 45 - los scCAR D10-v3, D10-v5, G6-v3, G6-v5, G3-v3, G3-v5, H10-v3, H10-v5, 2A4-v3 y 2A4-v5 que se detectaron bien en lisado de células T mediante inmunotransferencia de tipo Western también se detectaron bien en la superficie de células T mediante citometría de flujo;

- los scCAR D10-v1, 2A4-v1 y 1C11-v1 que no se detectaron o casi no se detectaron en lisado de células T mediante inmunotransferencia de tipo Western tampoco se detectaron en la superficie de células T mediante citometría de flujo.

Actividad de scCAR

- 50 Para evaluar la actividad de scCAR, se analizó la desgranulación de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células positivas para ROR1 (MDA-MB-231 y PC-3) o negativas para ROR1 (MCF-7).

Se observó que las células T modificadas con los scCAR D10-v1, D10-v3, D10-v5, H10-v1, H10-v3 y H10-v5 se desgranularon significativamente más ($\geq 20\%$) tras el cultivo conjunto con células MDA-MB-231 y PC-3 que tras el cultivo conjunto con células MCF-7 (figuras 9A y 9B).

- 5 La figura 9A y la figura 9B muestran que las células T no modificadas así como las células T modificadas con los scCAR H10 y D10 se desgranulan en absoluto tras el cultivo conjunto con células MDA-MB-231, PC-3 y MCF-7 mucho mejor que con el scCAR G6, G3, 2A4 y 1C11.

Conclusión de examen primario:

- 10 En conjunto, estos resultados demostraron que entre los 18 scCAR anti-ROR1 diseñados dentro de la presente invención, 6 (D10-v1, D10-v3, D10-v5, H10-v1, H10-v3 y H10-v5) cumplieron los criterios para seleccionarse para pasar a la segunda etapa del proceso de examen.

b) Examen secundario de scCAR

Expresión de scCAR

Se evaluó la expresión en superficie de scCAR anti-ROR1 en células T mediante citometría de flujo usando proteína L.

- 15 Se observó que los scCAR D10-v3, D10-v5, H10-v3 y H10-v5 que se detectaban bien en células T sometidas a electroporación 4-5 días tras la activación (figuras 8A y 8B) no se detectaban o sólo se detectaban débilmente en células T sometidas a electroporación 11-12 días tras la activación (figura 10).

Actividad de scCAR

- 20 En primer lugar, para evaluar la actividad de scCAR, se analizó la desgranulación de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células positivas para ROR1 (MDA-MB-231, PC-3 y Jeko-1) o negativas para ROR1 (MCF-7 y K562).

- 25 Se observó que, a diferencia de las células T modificadas con los scCAR D10-v1, H10-v1 y H10-v5, las células T modificadas con los scCAR D10-v3, D10-v5 y H10-v3 se desgranularon significativamente más ($\geq 20\%$) tras el cultivo conjunto con células MDA-MB-231 y PC-3 que tras el cultivo conjunto con células MCF-7 o en medios solos (figura 11).

Después se analizó la producción de IFN γ mediante células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células positivas para ROR1 (MDA-MB-231, PC-3 y Jeko-1) o negativas para ROR1 (MCF-7 y K562).

- 30 Se observó que, a diferencia de las células T modificadas con los scCAR D10-v1, H10-v1 y H10-v5, las células T modificadas con los scCAR D10-v3, D10-v5 y H10-v3 produjeron significativamente más IFN γ (≥ 1500 pg/ml) tras el cultivo conjunto con células MDA-MB-231, PC-3 y Jeko-1 que tras el cultivo conjunto con células MCF-7, K562 o medios solos (figura 12).

Finalmente, se analizó la actividad citotóxica de células T modificadas por scCAR tras el cultivo conjunto con células negativas para ROR-1 (MCF-7 y K562) o positivas para ROR1 (MDA-MB-231, PC-3 y Jeko-1).

- 35 Se observó que, a diferencia de las células T modificadas con los scCAR D10-v1, H10-v1 y H10-v5, las células T modificadas con los scCAR D10-v3, D10-v5 y H10-v3 destruyeron específicamente más del 20% de las células PC-3 en cultivo conjunto (figura 13). Aunque las células T modificadas con los scCAR D10-v3 y H10-v3 también destruyeron más del 20% de células MDA-MB-231 y Jeko-1 en cultivo conjunto, este no fue el caso para las células T modificadas con el scCAR D10-v5 (figura 13 y figura 14).

Conclusión del examen secundario:

- 40 En conjunto, estos resultados demostraron que, de todos los scCAR sometidos a prueba, D10-v3, D10-v5 y H10-v3 representan los scCAR más valiosos.

Puede observarse una ligera ventaja para los 2 CAR de versión V2 en cuanto a la inducción de citotoxicidad (mejores respuestas frente a las diferentes líneas celulares positivas para ROR1 sometidas a prueba).

Ejemplo 4: Proliferación de células inactivadas mediante TCR α que expresan un CAR de ROR1

- 45 La figura 15 muestra una representación esquemática de inactivación mediante TCR α usando endonucleasa de corte poco frecuente. Se diseñó y produjo una nucleasa TALE heterodimérica que seleccionaba como diana dos secuencias de 17 pb de longitud (denominadas medias dianas) separadas por un espaciador de 15 pb dentro del gen de región de cadena constante de receptor alfa de células T (TRAC). Cada media diana se reconoce por repeticiones de las medias nucleasas TALE indicadas en la tabla 11.

Tabla 11: Nucleasas TAL que seleccionan como diana el gen TCRalfa

Diana	Secuencia diana	Secuencia de repetición	Media nucleasa TALE
TRAC_T01	TTGTCCACAGATATCC Agaacctgacccgtg CCGTGTACCAGCTGAGA (SEQ ID NO: 139)	Repetición TRAC_T01-L (SEQ ID NO: 140)	TRAC_T01-L TALEN (SEQ ID NO: 142)
		Repetición TRAC_T01-R (SEQ ID NO: 141)	TRAC_T01-R TALEN (SEQ ID NO: 143)

Se subclonó cada constructo de nucleasa TALE usando digestión con enzimas de restricción en un vector de expresión de mamífero bajo el control del promotor de T7. Se sintetizó ARNm que codificaba para nucleasa TALE que escinde la secuencia genómica TRAC a partir de plásmido que portaba la secuencia codificante en sentido 3' del promotor de T7.

Se transfectaron células T purificadas, previamente activadas durante 72 horas con perlas recubiertas con anticuerpo anti-CD3/CD28, con cada uno de los 2 ARNm que codificaban para ambas medias nucleasas TALE de TRAC_T01. 48 horas tras la transfección, se transdujeron respectivamente diferentes grupos de células T del mismo donante con un vector lentiviral que codificaba para uno de los CAR de ROR1 anteriormente descritos (SEQ ID NO: 79 a 138). 2 días tras la transducción, se purificaron células CD3^{NEG} usando perlas magnéticas anti-CD3 y 5 días tras la transducción se reactivaron las células con anticuerpo anti-CD28 soluble (5 µg/ml).

Se realizó un seguimiento de la proliferación celular durante hasta 30 días tras la reactivación contando las células 2 veces por semana. Se observó proliferación aumentada en células inactivadas mediante TCR alfa que expresaban los CAR de ROR1, especialmente cuando se reactivaron con anticuerpo anti-CD28, en comparación con células no sometidas a transducción.

Para investigar si las células T humanas que expresaban el CAR de ROR1 presentan un estado activado, se analizó la expresión del marcador de activación CD25 mediante FACS 7 días tras la transducción. Las células purificadas transducidas con el vector lentiviral que codificaban para CAR de ROR1 se sometieron a ensayo para determinar la expresión de CD25 en su superficie con el fin de evaluar su activación en comparación con las células no sometidas a transducción. Una expresión de CD25 aumentada era indicativa de condiciones de reactivación con anticuerpo anti-CD28 o de no reactivación.

Bibliografía

Arimondo, P. B., C. J. Thomas, *et al.* (2006). "Exploring the cellular activity of camptothecin-triple-helix-forming oligonucleotide conjugates". *Mol Cell Biol* 26(1): 324-33.

Atkins, J. F., N. M. Wills, *et al.* (2007). "A case for "StopGo": reprogramming translation to augment codon meaning of GGN by promoting unconventional termination (Stop) after addition of glycine and then allowing continued translation (Go)". *Rna* 13(6): 803-10.

Baskar, S., Kwong, K.Y., Hofer, T., Levy, J.M., Kennedy, M.G., Lee, E., Staudt, L.M., Wilson, W.H., Wiestner, A., and Rader, C. (2008). Unique cell surface expression of receptor tyrosine kinase ROR1 in human B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 14, 396-404.

Bicocca, V.T., Chang, B.H., Masouleh, B.K., Muschen, M., Loriaux, M.M., Druker, B.J., and Tyner, J.W. (2012). Crosstalk between ROR1 and the Pre-B cell receptor promotes survival of t(1;19) acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 22, 656-667.

Bierer, B. E., G. Hollander, *et al.* (1993). "Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology". *Curr Opin Immunol* 5(5): 763-73.

Boch, J., H. Scholze, *et al.* (2009). "Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors". *Science* 326(5959): 1509-12.

Byrd, John. (2014). "Chronic Lymphocytic Leukemia". *ASH Annual Meeting & Exposition*

Choudhury, A., Derkow, K., Daneshmanesh, A.H., Mikaelsson, E., Kiai, S., Kokhaei, P., Osterborg, A., and Mellstedt, H. (2010). Silencing of ROR1 and FMOD with siRNA results in apoptosis of CLL cells. *Br. J. Haematol.* 151, 327-335.

Choulika, A., A. Perrin, *et al.* (1995). "Induction of homologous recombination in mammalian chromosomes by using the I-SceI system of *Saccharomyces cerevisiae*". *Mol Cell Biol* 15(4): 1968-73.

Christian, M., T. Cermak, *et al.* (2010). "Targeting DNA double-strand breaks with TAL effector nucleases". *Genetics* 186(2): 757-61.

Cong, L., F. A. Ran, *et al.* (2013). "Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems". *Science* 339(6121):

819-23.

Cooper, L. Innovative T Cell-Targeted Therapy for Ovarian Cancer. Annual report 2012 prepared for US Army medical research and Medical Command.

5 Cros, E. *et al.* (2004). "Problems related to resistance to cytarabine in acute myeloid leukemia". *Leukemia & Lymphoma*. 45(6):1123-1132.

Daneshmanesh AH, Mikaelsson E, Jeddi-Tehrani M, *et al.* (2008). "Ror1, a cell surface receptor tyrosine kinase is expressed in chronic lymphocytic leukemia and may serve as a putative target for therapy". *Int. J. Cancer* 123 (5): 1190-5. doi:10.1002/ijc.23587

10 Dave, H., Anver, M.R., Butcher, D.O., Brown, P., Khan, J., Wayne, A.S., Baskar, S., and Rader, C. (2012). Restricted cell surface expression of receptor tyrosine kinase ROR1 in pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia suggests targetability with therapeutic monoclonal antibodies. *Plos One* 7, e52655.

Deltcheva, E., K. Chylinski, *et al.* (2011). "CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III". *Nature* 471(7340): 602-7.

15 Donnelly, M. and G. Elliott (2001). "Nuclear localization and shuttling of herpes simplex virus tegument protein VP13/14". *J Virol* 75(6): 2566-74.

Doronina, V. A., C. Wu, *et al.* (2008). "Site-specific release of nascent chains from ribosomes at a sense codon". *Mol Cell Biol* 28(13): 4227-39.

Eisenschmidt, K., T. Lanio, *et al.* (2005). "Developing a programmed restriction endonuclease for highly specific DNA cleavage". *Nucleic Acids Res* 33(22): 7039-47.

20 Fukuda, T., Chen, L., Endo, T., Tang, L., Lu, D., Castro, J.E., Widhopf, G.F., 2nd, Rassenti, L.Z., Cantwell, M.J., Prussak, C.E., *et al.* (2008). Antisera induced by infusions of autologous Ad-CD154-leukemia B cells identify ROR1 as an oncofetal antigen and receptor for Wnt5a. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 3047-3052.

25 Gardin, C. *et al.* (2007). "Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial". *Blood*. 109(12):5129-5135.

Gentile, A., Lazzari, L., Benvenuti, S., Trusolino, L., and Comoglio, P.M. (2011). Ror1 is a pseudokinase that is crucial for Met-driven tumorigenesis. *Cancer Res*. 71, 3132-3141.

Garneau, J. E., M. E. Dupuis, *et al.* (2010). "The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA". *Nature* 468(7320): 67-71.

30 Gasiunas, G., R. Barrangou, *et al.* (2012). "Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria". *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(39): E2579-86.

Guest, R.D., Hawkins, R.E., Kirillova, N., Cheadle, E.J., Arnold, J., O'Neill, A., Irlam, J., Chester, K.A., Kemshead, J.T., Shaw, D.M., *et al.* (2005). The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J. Immunother. Hagerstown Md* 1997 28, 203-211.

35 Henderson, D. J., I. Naya, *et al.* (1991). "Comparison of the effects of FK-506, cyclosporin A and rapamycin on IL-2 production". *Immunology* 73(3): 316-21.

Hudecek, M., Schmitt, T.M., Baskar, S., Lupo-Stanghellini, M.T., Nishida, T., Yamamoto, T.N., Bleakley, M., Turtle, C.J., Chang, W.-C., Greisman, H.A., *et al.* (2010). The B-cell tumor-associated antigen ROR1 can be targeted with T cells modified to express a ROR1-specific chimeric antigen receptor. *Blood* 116, 4532-4541.

40 Hudecek M., Lupo Stanghellini M.T., Kosasih P.L., Sommermeyer D., Jensen M., Rader C., Riddell S. (2013). "Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigen receptor T-cells". *Clinical Cancer Research* 19(12):3153-64

Jena, B., G. Dotti, *et al.* (2010). "Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor". *Blood* 116(7): 1035-44.

45 Jinek, M., K. Chylinski, *et al.* (2012). "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity". *Science* 337(6096): 816-21.

June, C. H. *et al.* (2011). "T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia". *Sci. Transl. Med.* 3(95):ra73.

Kalish, J. M. and P. M. Glazer (2005). "Targeted genome modification via triple helix formation". *Ann N Y Acad Sci*

1058: 151-61.

Klein, U., Tu, Y., Stolovitzky, G.A., Mattioli, M., Cattoretti, G., Husson, H., Freedman, A., Inghirami, G., Cro, L., Baldini, L., *et al.* (2001). Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J. Exp. Med.* 194, 1625-1638.

- 5 Li, T., S. Huang, *et al.* (2011). "TAL nucleases (TALNs): hybrid proteins composed of TAL effectors and FokI DNA-cleavage domain". *Nucleic Acids Res* 39(1): 359-72.

Liu, J., M. W. Albers, *et al.* (1992). "Inhibition of T cell signaling by immunophilin-ligand complexes correlates with loss of calcineurin phosphatase activity". *Biochemistry* 31(16): 3896-901.

Mali, P., L. Yang, *et al.* (2013). "RNA-guided human genome engineering via Cas9". *Science* 339(6121): 823-6.

- 10 Matsuda, T., Nomi, M., Ikeya, M., Kani, S., Oishi, I., Terashima, T., Takada, S., and Minami, Y. (2001). Expression of the receptor tyrosine kinase genes, *Ror1* and *Ror2*, during mouse development. *Mech. Dev.* 105, 153-156.

Moscou, M. J. and A. J. Bogdanove (2009). "A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors". *Science* 326(5959): 1501.

- 15 Paques, F. and P. Duchateau (2007). "Meganucleases and DNA double-strand break-induced recombination: perspectives for gene therapy". *Curr Gene Ther* 7(1): 49-66.

Park, T. S., S. A. Rosenberg, *et al.* (2011). "Treating cancer with genetically engineered T cells". *Trends Biotechnol* 29(11): 550-7.

Peipp, M., D. Saul, *et al.* (2004). "Efficient eukaryotic expression of fluorescent scFv fusion proteins directed against CD antigens for FACS applications". *J Immunol Methods* 285(2): 265-80.

- 20 Perrin, A., M. Buckle, *et al.* (1993). "Asymmetrical recognition and activity of the I-SceI endonuclease on its site and on intron-exon junctions". *Embo J* 12(7): 2939-47.

Pingoud, A. and G. H. Silva (2007). "Precision genome surgery". *Nat Biotechnol* 25(7): 743-4.

Porteus, M. H. and D. Carroll (2005). "Gene targeting using zinc finger nucleases". *Nat Biotechnol* 23(8): 967-73.

- 25 Reddy UR, Phatak S, Allen C, *et al.* (1997). "Localization of the human *Ror1* gene (NTRKR1) to chromosome 1p31-p32 by fluorescence in situ hybridization and somatic cell hybrid analysis". *Genomics* 41 (2): 283-5. doi:10.1006/geno.1997.4653

Rosenwald, A., Alizadeh, A.A., Widhopf, G., Simon, R., Davis, R.E., Yu, X., Yang, L., Pickeral, O.K., Rassenti, L.Z., Powell, J., *et al.* (2001). Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J. Exp. Med.* 194, 1639-1647.

- 30 Rouet, P., F. Smih, *et al.* (1994). "Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease". *Mol Cell Biol* 14(12): 8096-106.

Sorek, R., C. M. Lawrence, *et al.* (2013). "CRISPR-mediated Adaptive Immune Systems in Bacteria and Archaea". *Annu Rev Biochem.*

Stoddard, B. L. (2005). "Homing endonuclease structure and function". *Q Rev Biophys* 38(1): 49-95.

- 35 Yamaguchi, T., Yanagisawa, K., Sugiyama, R., Hosono, Y., Shimada, Y., Arima, C., Kato, S., Tomida, S., Suzuki, M., Osada, H., *et al.* (2012). NKX2-1/TTF1/TTF-1-Induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* 21, 348-361.

- 40 Zhang, S., Chen, L., Cui, B., Chuang, H.-Y., Yu, J., Wang-Rodriguez, J., Tang, L., Chen, G., Basak, G.W., and Kipps, T.J. (2012a). ROR1 is expressed in human breast cancer and associated with enhanced tumor-cell growth. *Plos One* 7, e31127.

Zhang, S., Chen, L., Wang-Rodriguez, J., Zhang, L., Cui, B., Frankel, W., Wu, R., and Kipps, T.J. (2012b). The onco-embryonic antigen ROR1 is expressed by a variety of human cancers. *Am. J. Pathol.* 181, 1903-1910.

Lista de secuencias

<110> CELLECTIS

- 45 <120> RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ROR1 (NTRKR1) PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

<130> Documento P81404824PCT
 <150> Documento PA201470465
 <151> 29-04-2014
 <160> 143
 5 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 10 <220>
 <223> péptido señal
 <400> 1
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly
 20
 <210> 2
 15 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> péptido señal
 20 <400> 2
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro
 20
 <210> 3
 <211> 16
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> bisagra de FcgRIIIa
 <400> 3
 Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
 30 1 5 10 15
 <210> 4

<211> 45

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

5 <223> bisagra de CD8alfa

<400> 4

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 5

<211> 231

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> bisagra de IgG1

<400> 5

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

15 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

ES 2 715 413 T3

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> dominio transmembrana de CD8alfa

<400> 6

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

10 <210> 7

<211> 27

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 715 413 T3

<223> dominio transmembrana de 41BB

<400> 7

Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu
1 5 10 15

Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val
20 25

<210> 8

5 <211> 42

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Fragmento de 4-1BB (residuos 214-255)

10 <400> 8

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 9

<211> 112

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> fragmento de cadena CD3 zeta de glicoproteína de superficie de célula T

<400> 9

ES 2 715 413 T3

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 10

<211> 15

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de ligador

<400> 10

10 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 11

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> cadena pesada de 2A2

<400> 11

ES 2 715 413 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de 2A2

<400> 12

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Glu
1 5

10 <210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena pesada de 2A2

<400> 13

Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr
1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> CDR3 de cadena pesada de 2A2

<400> 14

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 15

<211> 107

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> región variable de cadena ligera de 2A2

<400> 15

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Ala
20 25 30

15 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena ligera de 2A2

<400> 16

Gln Asn Val Asp Ala Ala
1 5

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de cadena ligera de 2A2

<400> 17

Ser Ala Ser
1

10 <210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR3 de cadena ligera de 2A2

<400> 18

Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19

<211> 119

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada de 4A5

<400> 19

ES 2 715 413 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de 4A5

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

10 <210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena pesada de 4A5

<400> 21

Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> CDR3 de cadena pesada de 4A5

<400> 22

Gly Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 23

<211> 107

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de 4A5

<400> 23

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

15 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> CDR1 de cadena ligera de 4A5

<400> 24
Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
 1 5
 <210> 25
 <211> 3
 5 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera de 4A5
 <400> 25
Arg Ala Asn
 10 1
 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera de 4A5
 <400> 26
Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 27
 20 <211> 117
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena pesada de D10
 25 <400> 27

ES 2 715 413 T3

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Leu Leu
65 70 75 80
Lys Met Thr Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28

<211> 8

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de D10

<400> 28

10 Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de cadena pesada de D10

<400> 29

Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr
1 5

<210> 30

20 <211> 11

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada de D10
 5 <400> 30
 Ala Arg Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 31
 <211> 117
 <212> PRT
 10 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena pesada de D10 humanizada
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> (5)\205.(5)
 <223> /sustituir= "Lys"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (13)\205.(13)
 20 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (61)\205.(61)
 <223> /sustituir= "Ser"
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (87)\205.(87)
 <223> /sustituir= "Asp"
 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> (92)\205.(92)
 <223> /sustituir= "Met"
 <400> 31

ES 2 715 413 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de D10

<400> 32

ES 2 715 413 T3

Glu Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Thr Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Asn Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Thr Ser Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Gln
100 105

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena ligera de D10

<400> 33

Ser Asn Val Ser Tyr
1 5

10 <210> 34

<211> 3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena ligera de D10

<400> 34

Glu Ile Ser
1

<210> 35

<211> 9

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
 <223> CDR3 de cadena ligera de D10
 <400> 35
 Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr
 1 5
 5 <210> 36
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 10 <223> cadena ligera de D10 humanizada
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5)\205.(5)
 <223> /sustituir= "Ser"
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (34)\205.(34)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> (50)\205.(50)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> (66)\205.(66)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (90)\205.(90)
 30 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (95)\205.(95)
 <223> /sustituir= "Ile"
 35 <400> 36

ES 2 715 413 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
Glu Ile Ser Lys Leu Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 37

<211> 119

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada de G6

<400> 37

ES 2 715 413 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de G6

<400> 38

Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr Asn
1 5

10 <210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena pesada de G6

<400> 39

Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser
1 5

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> CDR3 de cadena pesada de G6

<400> 40

Ala Arg Ser Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 41

<211> 107

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de G6

<400> 41

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Ser Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

15 Tyr Arg Gly Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena ligera de G6

<400> 42

Gln Gly Ile Asn Ser Tyr
1 5

<210> 43

<211> 3

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de cadena ligera de G6

<400> 43

Arg Gly Asn
1

10 <210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR3 de cadena ligera de G6

<400> 44

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 45

<211> 118

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada de G3

<400> 45

ES 2 715 413 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de G3

<400> 46

Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

10 <210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena pesada de G3

<400> 47

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> CDR3 de cadena pesada de G3

<400> 48

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 49

<211> 108

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de G3

<400> 49

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro
85 90 95

15 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> CDR1 de cadena ligera de G6

<400> 50
Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 1 5
 <210> 51
 <211> 3
 5 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera de G6
 <400> 51
Tyr Thr Ser
 10 1
 <210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera de G6
 <400> 52
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10
 <210> 53
 20 <211> 118
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena pesada de H10
 25 <400> 53

ES 2 715 413 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 8

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de H10

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> CDR2 de cadena pesada de H10

<400> 55

Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala
1 5

<210> 56

20

<211> 12

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada de H10
 5 <400> 56
 Ala Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 57
 <211> 118
 <212> PRT
 10 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena pesada de H10 humanizada
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> (3)\205.(3)
 <223> /sustituir= "Lys"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (71)\205.(71)
 20 <223> /sustituir= "Pro"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (103)\205.(103)
 <223> /sustituir= "Met"
 25 <400> 57

ES 2 715 413 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de H10

<400> 58

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

ES 2 715 413 T3

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena ligera de H10

<400> 59

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
1 5

10 <210> 60

<211> 3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR2 de cadena ligera de H10

<400> 60

Arg Ala Asn
1

<210> 61

<211> 9

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de cadena ligera de H10

<400> 61

25 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <220>

<223> cadena ligera de H10 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)\205.(3)

10 <223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (65)\205.(65)

<223> /sustituir= "Val"

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> (90)\205.(05)

<223> /sustituir= "Tyr"

<400> 62

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		

Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile
		35					40					45			

Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				

Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105		

20

<210> 63

<211> 114

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena pesada de 2A4

5 <400> 63

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Gln Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 64

<211> 8

10 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de 2A4

<400> 64

Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Thr
1 5

15

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> CDR2 de cadena pesada de 2A4
 <400> 65
 Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
 1 5
 <210> 66
 5 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada de 2A4
 10 <400> 66
 Ala Leu Gln Gly Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 67
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena ligera de 2A4
 <400> 67
 Met Glu Ile Glu Ile Thr Gln Thr Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
 20 25 30
 Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
 35 40 45
 Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys
 100 105
 20 <210> 68
 <211> 5

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR1 de cadena ligera de 2A4
 5 <400> 68
 Ser Ser Val Ser Tyr
 1 5
 <210> 69
 <211> 3
 <212> PRT
 10 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR2 de cadena ligera de 2A4
 <400> 69
 Leu Thr Ser
 1
 15 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 20 <223> CDR3 de cadena ligera de 2A4
 <400> 70
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 71
 <211> 119
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> cadena pesada de 1C11
 <400> 71

ES 2 715 413 T3

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Val Leu Trp Leu Arg Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ile Leu Thr Val Ser Ala
115

<210> 72

<211> 8

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR1 de cadena pesada de 1C11

<400> 72

10 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> CDR2 de cadena pesada de 1C11

<400> 73

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 74

20 <211> 12

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de cadena pesada de 1C11

5 <400> 74

Ala Arg Arg Val Leu Trp Leu Arg Arg Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 75

<211> 108

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> cadena ligera de 1C11

<400> 75

Met Glu Val Leu Ile Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
1 5 10 15

Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
20 25 30

Ser Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu
35 40 45

Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro
85 90 95

15 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> CDR1 de cadena ligera de 1C11

<400> 76

Gln Asp Ile Gly Ser Ser
1 5

<210> 77

<211> 3

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR2 de cadena ligera de 1C11

<400> 77

Ala Thr Ser
1

10 <210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> CDR3 de cadena ligera de 1C11

<400> 78

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro
1 5

<210> 79

<211> 434

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido 2A2-v1

<400> 79

ES 2 715 413 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	20	25	30	
Glu	Met	His	Trp	Val	Ile	Gln	Thr	Pro	Val	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Ala	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Thr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Lys	Ile	Met	130	135	140	
Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	145	150	155	160
Asn	Val	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	165	170	175	
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	180	185	190	
Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	195	200	205	

ES 2 715 413 T3

Ser Asn Met Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
 210 215 220
 Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 225 230 235 240
 Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
 245 250 255
 Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
 260 265 270
 Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
 275 280 285
 Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
 290 295 300
 Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
 305 310 315 320
 Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
 325 330 335
 Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
 340 345 350
 Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
 355 360 365
 Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
 370 375 380
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
 385 390 395 400
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
 405 410 415
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
 420 425 430

Pro Arg

<210> 80

<211> 437

<212> PRT

ES 2 715 413 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A2-v2

<400> 80

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met
130 135 140

Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asn Val Asp Ala Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Met Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

ES 2 715 413 T3

Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
225 230 235 240

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
245 250 255

Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu
260 265 270

Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys
275 280 285

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
290 295 300

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
305 310 315 320

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
325 330 335

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
340 345 350

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
355 360 365

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
385 390 395 400

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
405 410 415

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
420 425 430

Ala Leu Pro Pro Arg
435

<210> 81

<211> 463

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

ES 2 715 413 T3

$\langle 220 \rangle$

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A2-v3

<400> 81

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20					25					30		

Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		

Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met
130 135 140

Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
145					150					155					160

Asn Val Asp Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Met Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
225 230 235 240

ES 2 715 413 T3

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
245 250 255

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
260 265 270

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
275 280 285

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
290 295 300

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
305 310 315 320

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
325 330 335

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
340 345 350

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
355 360 365

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
370 375 380

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
385 390 395 400

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
405 410 415

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
420 425 430

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
435 440 445

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 82

<211> 466

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

ES 2 715 413 T3

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A2-v4

<400> 82

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met
130 135 140

Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asn Val Asp Ala Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Met Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
225 230 235 240

ES 2 715 413 T3

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 245 250 255
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 260 265 270
 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser
 275 280 285
 Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe
 290 295 300
 Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
 305 310 315 320
 Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
 325 330 335
 Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
 340 345 350
 Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
 355 360 365
 Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
 370 375 380
 Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
 385 390 395 400
 Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
 405 410 415
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
 420 425 430
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
 435 440 445
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
 450 455 460

Pro Arg
465

<210> 83

<211> 649

ES 2 715 413 T3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A2-v5

5 <400> 83

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met
130 135 140

Ser Thr Thr Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asn Val Asp Ala Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Met Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

ES 2 715 413 T3

Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 225 230 235 240
 Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270
 Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 370 375 380
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 465 470 475 480

ES 2 715 413 T3

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
485 490 495

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
500 505 510

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
515 520 525

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
530 535 540

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
545 550 555 560

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
565 570 575

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
580 585 590

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
595 600 605

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
610 615 620

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
625 630 635 640

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 84

<211> 652

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A2-v6

<400> 84

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

ES 2 715 413 T3

Glu	Met	His	Trp	Val	Ile	Gln	Thr	Pro	Val	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Ala	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Thr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Lys	Ile	Met
	130					135					140				
Ser	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
145					150					155					160
Asn	Val	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
				165					170					175	
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro
		180						185					190		
Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
		195					200					205			
Ser	Asn	Met	Gln	Ser	Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr
	210					215					220				
Asp	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
225					230					235					240
Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
				245					250					255	
Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			260					265					270		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		275					280					285			

ES 2 715 413 T3

Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	290	295	300	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	305	310	315	320
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	325	330	335	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	340	345	350	
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	355	360	365	
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	370	375	380	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	385	390	395	400
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	405	410	415	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	420	425	430	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	435	440	445	
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	450	455	460	
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	465	470	475	480
Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	485	490	495	
Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	500	505	510	
Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	515	520	525	
Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe				

ES 2 715 413 T3

530

535

540

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
545 550 555 560

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
565 570 575

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
580 585 590

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
595 600 605

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
610 615 620

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
625 630 635 640

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 85

<211> 435

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v1

<400> 85

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

ES 2 715 413 T3

Arg	Tyr	Asp	Tyr 100	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Ala 105	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly 110	Gln	Gly
Thr	Ser	Val 115	Thr	Val	Ser	Ser	Gly 120	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 125	Gly	Gly	Gly
Ser	Gly 130	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp 135	Ile	Lys	Met	Thr	Gln 140	Ser	Pro	Ser	Ser
Met 145	Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly 150	Glu	Arg	Val	Thr	Ile 155	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser 160
Pro	Asp	Ile	Asn 165	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe 170	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly 175	Lys
Ser	Pro	Lys	Thr 180	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala 185	Asn	Arg	Leu	Val	Asp 190	Gly	Val
Pro	Ser	Arg 195	Phe	Ser	Gly	Gly	Gly 200	Ser	Gly	Gln	Asp 205	Tyr	Ser	Leu	Thr
Ile	Asn 210	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu 215	Asp	Met	Gly	Ile 220	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
Tyr 225	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr 230	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly 235	Thr	Lys	Leu	Glu	Met 240
Lys	Gly	Leu	Ala 245	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser 250	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly 255	Tyr
Gln	Ile	Tyr	Ile 260	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala 265	Gly	Thr	Cys	Gly	Val 270	Leu	Leu
Leu	Ser	Leu 275	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr 280	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg 285	Lys	Lys	Leu
Leu	Tyr 290	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro 295	Phe	Met	Arg	Pro	Val 300	Gln	Thr	Thr	Gln
Glu 305	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser 310	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu 315	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly 320
Cys	Glu	Leu	Arg 325	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser 330	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala 335	Tyr
Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg

ES 2 715 413 T3

340

345

350

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
355 360 365

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
385 390 395 400

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
405 410 415

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
420 425 430

Pro Pro Arg
435

<210> 86

<211> 438

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v2

<400> 86

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 130 135 140
 Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
 225 230 235 240
 Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr
 245 250 255
 Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe
 260 265 270
 Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg
 275 280 285
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 290 295 300
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 305 310 315 320
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 325 330 335
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 340 345 350
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

ES 2 715 413 T3

355

360

365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435

<210> 87

<211> 464

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v3

<400> 87

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly			
1				5					10					15				
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
			20					25					30					
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ile	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val			
		35					40					45						
Ala	Ser	Ile	Ser	Arg	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys			
	50					55					60							
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Val	Arg	Asn	Ile	Leu	Tyr	Leu			
65					70					75					80			
Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Gly			
				85					90					95				
Arg	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly			
			100					105					110					
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly			
		115					120					125						

ES 2 715 413 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 130 135 140
 Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
 225 230 235 240
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 245 250 255
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 260 265 270
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 275 280 285
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 290 295 300
 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 305 310 315 320
 Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
 325 330 335
 Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 340 345 350
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 355 360 365
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

ES 2 715 413 T3

370

375

380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 88

<211> 467

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v4

<400> 88

ES 2 715 413 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

ES 2 715 413 T3

115		120		125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser	130	135	140	
Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser	145	150	155	160
Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys	165	170	175	
Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val	180	185	190	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr	195	200	205	
Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln	210	215	220	
Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met	225	230	235	240
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile	245	250	255	
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala	260	265	270	
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile	275	280	285	
Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe	290	295	300	
Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu	305	310	315	320
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln	325	330	335	
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly	340	345	350	
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr	355	360	365	

ES 2 715 413 T3

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 89

<211> 650

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v5

<400> 89

ES 2 715 413 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

ES 2 715 413 T3

100	105	110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser		
130	135	140
Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser		
145	150	155
Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys		
165	170	175
Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val		
180	185	190
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr		
195	200	205
Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln		
210	215	220
Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met		
225	230	235
Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro		
245	250	255
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
260	265	270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
275	280	285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
290	295	300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
305	310	315
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
325	330	335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
340	345	350

ES 2 715 413 T3

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
 465 470 475 480
 Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 485 490 495
 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 500 505 510
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 515 520 525
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 530 535 540
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 545 550 555 560
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 565 570 575
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 580 585 590
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 595 600 605

ES 2 715 413 T3

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
625 630 635 640

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 90

<211> 653

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 4A5-v6

<400> 90

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

ES 2 715 413 T3

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
 225 230 235 240
 Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415

ES 2 715 413 T3

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu
465 470 475 480

Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe
485 490 495

Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
500 505 510

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
515 520 525

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
530 535 540

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
580 585 590

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
610 615 620

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 91

<211> 432

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v1

5 <400> 91

ES 2 715 413 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	35	40	45	
Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	50	55	60	
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Leu	Leu	65	70	75	80
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala	130	135	140	
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn	145	150	155	160
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg	165	170	175	
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	180	185	190	
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	195	200	205	
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr	210	215	220	

ES 2 715 413 T3

Pro Leu Ile Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr
245 250 255

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
260 265 270

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
275 280 285

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
290 295 300

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
305 310 315 320

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
325 330 335

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
340 345 350

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
355 360 365

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
370 375 380

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
385 390 395 400

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
405 410 415

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

<210> 92

<211> 435

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v2

<400> 92

ES 2 715 413 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	35	40	45	
Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	50	55	60	
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Leu	Leu	65	70	75	80
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala	130	135	140	
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn	145	150	155	160
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg	165	170	175	
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	180	185	190	
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	195	200	205	
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr	210	215	220	
Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Gln	Gly	Leu	225	230	235	240
Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Ile	245	250	255	

ES 2 715 413 T3

Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe
260 265 270

Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
275 280 285

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
290 295 300

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
305 310 315 320

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
325 330 335

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
340 345 350

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
355 360 365

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
385 390 395 400

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
405 410 415

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
420 425 430

Pro Pro Arg
435

<210> 93

<211> 461

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v3

<400> 93

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

ES 2 715 413 T3

Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
		35					40					45			
Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys
		50				55					60				
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Leu	Leu
65					70					75					80
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala
		130				135					140				
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn
145					150					155					160
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg
				165					170					175	
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg
			180					185					190		
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser
		195					200					205			
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr
		210				215					220				
Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Gln	Thr	Thr
225					230					235					240
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln
				245					250					255	
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala
			260					265					270		

ES 2 715 413 T3

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
275 280 285

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
290 295 300

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
305 310 315 320

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
325 330 335

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
340 345 350

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 94

<211> 464

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v4

<400> 94

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

ES 2 715 413 T3

Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr
			20				25						30		
Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
			35				40						45		
Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys
			50				55						60		
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Leu	Leu
			65				70						75	80	
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
			85				90						95		
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
			100				105						110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
			115				120						125		
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala
			130				135						140		
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn
			145				150						155	160	
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg
			165				170						175		
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg
			180				185						190		
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser
			195				200						205		
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr
			210				215						220		
Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Gln	Thr	Thr
			225				230						235	240	
Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln
			245				250						255		
Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala
			260				265						270		

ES 2 715 413 T3

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr
290 295 300

Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
305 310 315 320

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
325 330 335

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
340 345 350

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 95

<211> 647

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v5

<400> 95

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

ES 2 715 413 T3

Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr			
			20					25					30					
Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu			
		35					40					45						
Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys			
		50				55					60							
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Leu	Leu			
65					70					75					80			
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala			
				85					90					95				
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser			
			100					105					110					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly			
		115					120					125						
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala			
		130				135					140							
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn			
145					150					155					160			
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg			
				165					170					175				
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg			
			180					185					190					
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser			
		195					200					205						
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr			
	210					215					220							
Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Gln	Glu	Pro			
225					230					235					240			
Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro			
				245					250					255				
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr			

ES 2 715 413 T3

260	265	270
Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val 275 280 285		
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 290 295 300		
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 305 310 315 320		
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu 325 330 335		
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala 340 345 350		
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 355 360 365		
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln 370 375 380		
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala 385 390 395 400		
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr 405 410 415		
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu 420 425 430		
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser 435 440 445		
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser 450 455 460		
Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys 465 470 475 480		
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly 485 490 495		
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val 500 505 510		

ES 2 715 413 T3

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
515 520 525

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
530 535 540

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
545 550 555 560

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
565 570 575

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
580 585 590

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
595 600 605

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
610 615 620

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
625 630 635 640

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 96

<211> 650

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v6

<400> 96

ES 2 715 413 T3

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Leu Leu

ES 2 715 413 T3

65				70				75				80				
Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
				85					90					95		
Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	
				100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				115					120					125		
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Thr	Ala	
				130					135					140		
Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn	
				145					150					155		
Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Arg	
				165					170					175		
Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	
				180					185					190		
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	
				195					200					205		
Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr	
				210					215					220		
Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Gln	Glu	Pro	
				225					230					235		
Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	
				245					250					255		
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	
				260					265					270		
Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
				275					280					285		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
				290					295					300		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
				305					310					315		

ES 2 715 413 T3

Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	325	330	335
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	340	345	350
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	355	360	365
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	370	375	380
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	385	390	395
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	405	410	415
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	420	425	430
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	435	440	445
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	450	455	460
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	465	470	475
Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	485	490	495
Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	500	505	510
Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	515	520	525
Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	530	535	540
Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	545	550	555
Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	565	570	575

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
580 585 590

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
595 600 605

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
625 630 635 640

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 97

<211> 454

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v1 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (26)\205.(26)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (34)\205.(34)

15 <223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (83)\205.(83)

<223> /sustituir= "Ser"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (110)\205.(110)

<223> /sustituir= "Asp"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (114)\205.(114)

<223> /sustituir= "Met"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (159)\205.(159)
 5 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (178)\205.(178)
 <223> /sustituir= "Ser"
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (193)\205.(193)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 15 <221> VARIANTE
 <222> (209)\205. (209)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> (233)\205.(233)
 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (238)\205.(238)
 25 <223> /sustituir= "Ile"
 <400> 97

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	50	55	60	
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	65	70	75	80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	85	90	95	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	145	150	155	160

ES 2 715 413 T3

Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	165	170	175
Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	180	185	190
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	195	200	205
Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	210	215	220
Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	225	230	235
Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr	Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	245	250	255
Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	260	265	270
Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	275	280	285
Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	290	295	300
Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	305	310	315
Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	325	330	335
Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	340	345	350
Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	355	360	365
Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	370	375	380
Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	385	390	395
Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	405	410	415

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
420 425 430

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
435 440 445

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 98

<211> 457

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v2 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (26)\205.(26)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (34)\205.(34)

15 <223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (83)\205.(83)

<223> /sustituir= "Ser"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (110)\205.(110)

<223> /sustituir= "Asp"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (114)\205.(114)

<223> /sustituir= "Met"

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (159)\205.(159)

<223> /sustituir= "Ser"

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (178)\205.(178)
 <223> /sustituir= "Ser"
 5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (193)\205.(193)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> (209)\205. (209)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> (233)\205.(233)
 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (238)\205.(238)
 20 <223> /sustituir= "Ile"
 <400> 98

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	50	55	60	
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	65	70	75	80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	85	90	95	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	180	185	190	

ES 2 715 413 T3

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr Glu Ile Ser Lys Leu Ala
 195 200 205
 Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 210 215 220
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 245 250 255
 Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro
 260 265 270
 Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala
 275 280 285
 Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys
 290 295 300
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 305 310 315 320
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 325 330 335
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 340 345 350
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 355 360 365
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 370 375 380
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 385 390 395 400
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 405 410 415
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 420 425 430
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

	435	440	445
	Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
	450	455	
	<210> 99		
	<211> 483		
	<212> PRT		
5	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v3 humanizada		
	<220>		
	<221> VARIANTE		
10	<222> (26)\205.(26)		
	<223> /sustituir= "Lys"		
	<220>		
	<221> VARIANTE		
	<222> (34)\205.(34)		
15	<223> /sustituir= "Ala"		
	<220>		
	<221> VARIANTE		
	<222> (83)\205.(83)		
	<223> /sustituir= "Ser"		
20	<220>		
	<221> VARIANTE		
	<222> (110)\205.(110)		
	<223> /sustituir= "Asp"		
	<220>		
25	<221> VARIANTE		
	<222> (114)\205.(114)		
	<223> /sustituir= "Met"		
	<220>		
	<221> VARIANTE		
30	<222> (159)\205.(159)		
	<223> /sustituir= "Ser"		
	<220>		
	<221> VARIANTE		
	<222> (178)\205.(178)		

<223> /sustituir= "Ser"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (193)\205.(193)

5 <223> /sustituir= "Ser"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (209)\205. (209)

<223> /sustituir= "Ser"

10 <220>

<221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Ala"

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (238)\205.(238)

<223> /sustituir= "Ile"

<400> 99

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	50	55	60	
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	65	70	75	80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	85	90	95	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	180	185	190	
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	195	200	205	
Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	210	215	220	

ES 2 715 413 T3

Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	
225					230					235					240	
Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Tyr	Pro	Leu	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	
				245					250					255		
Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	
			260					265					270			
Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	
		275					280					285				
Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	
	290					295					300					
Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	
305					310					315					320	
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	
				325					330					335		
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	
			340					345					350			
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	
		355					360					365				
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	
	370					375					380					
Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	
385					390					395					400	
Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	
				405					410					415		
Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	
			420					425					430			
Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	
		435					440					445				
Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	
	450					455					460					
Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	

465

470

475

480

Pro Pro Arg

<210> 100

<211> 486

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v4 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (26)\205.(26)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (34)\205.(34)

15 <223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (83)\205.(83)

<223> /sustituir= "Ser"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (110)\205.(110)

<223> /sustituir= "Asp"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (114)\205.(114)

<223> /sustituir= "Met"

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (159)\205.(159)

<223> /sustituir= "Ser"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (178)\205.(178)

35 <223> /sustituir= "Ser"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (193)\205.(193)

<223> /sustituir= "Ser"

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> (209)\205.(209)

<223> /sustituir= "Ser"

<220>

10 <221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> (238)\205.(238)

<223> /sustituir= "Ile"

<400> 100

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	50	55	60	
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	65	70	75	80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	85	90	95	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	180	185	190	
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	195	200	205	
Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	210	215	220	

ES 2 715 413 T3

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe
305 310 315 320

Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg
325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465

470

475

480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 101

<211> 669

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v5 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (26)\205.(26)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (34)\205.(34)

15 <223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (83)\205.(83)

<223> /sustituir= "Ser"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (110)\205.(110)

<223> /sustituir= "Asp"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (114)\205.(114)

<223> /sustituir= "Met"

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (159)\205.(159)

<223> /sustituir= "Ser"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (178)\205.(178)

<223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (193)\205.(193)
 5 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (209)\205.(209)
 <223> /sustituir= "Ser"
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (233)\205.(233)
 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 15 <221> VARIANTE
 <222> (238)\205.(238)
 <223> /sustituir= "Ile"
 <400> 101

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	50	55	60	
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Asn	65	70	75	80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	85	90	95	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser	Tyr	Ser	Met	Asp	Tyr	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	180	185	190	
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Pro	Trp	Ile	Tyr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ala	195	200	205	
Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	210	215	220	

ES 2 715 413 T3

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
260 265 270

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
275 280 285

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr
290 295 300

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
305 310 315 320

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
325 330 335

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
340 345 350

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
355 360 365

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
370 375 380

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
385 390 395 400

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
405 410 415

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
420 425 430

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
435 440 445

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
450 455 460

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

ES 2 715 413 T3

465		470		475		480									
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala
			485						490					495	
Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr
			500					505					510		
Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln
		515					520					525			
Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser
	530					535					540				
Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys
545					550					555					560
Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln
				565					570					575	
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu
		580						585					590		
Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg
		595					600					605			
Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met
	610					615					620				
Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly
625					630					635					640
Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp
				645					650					655	
Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
			660					665							

<210> 102

<211> 672

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de D10-v6 humanizada

<220>

<221> VARIANTE
 <222> (26)\205.(26)
 <223> /sustituir= "Lys"
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> (34)\205.(34)
 <223> /sustituir= "Ala"
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> (83)\205.(83)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (110)\205.(110)
 15 <223> /sustituir= "Asp"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (114)\205.(114)
 <223> /sustituir= "Met"
 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (159)\205.(159)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> (178)\205.(178)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> (193)\205.(193)
 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (209)\205.(209)
 35 <223> /sustituir= "Ser"
 <220>
 <221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Ala"

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (238)\205.(238)

<223> /sustituir= "Ile"

<400> 102

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
			20					25					30		

Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe
		35					40					45			

ES 2 715 413 T3

Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Tyr Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Phe Thr Asn
 65 70 75 80
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
 85 90 95
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Met Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 145 150 155 160
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 165 170 175
 Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys
 180 185 190
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Trp Ile Tyr Glu Ile Ser Lys Leu Ala
 195 200 205
 Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 210 215 220
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 245 250 255
 Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 260 265 270
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 275 280 285
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr

ES 2 715 413 T3

290	295	300
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn 305 310 315 320		
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg 325 330 335		
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val 340 345 350		
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser 355 360 365		
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys 370 375 380		
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp 385 390 395 400		
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe 405 410 415		
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu 420 425 430		
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe 435 440 445		
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly 450 455 460		
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr 465 470 475 480		
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe 485 490 495		
Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr 500 505 510		
Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile 515 520 525		
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp 530 535 540		

ES 2 715 413 T3

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
545 550 555 560

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
565 570 575

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
580 585 590

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
595 600 605

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
610 615 620

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
625 630 635 640

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
645 650 655

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
660 665 670

<210> 103

<211> 435

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v1

<400> 103

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ES 2 715 413 T3

Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Ser	Pro	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
		115					120					125					
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser		
	130					135					140						
Met	Tyr	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser		
145					150					155					160		
Gln	Gly	Ile	Asn	Ser	Tyr	Ser	Gly	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys		
			165						170					175			
Ser	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Gly	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val		
			180					185					190				
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr		
		195					200					205					
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln		
	210					215					220						
Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile		
225					230					235					240		
Lys	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr		
			245						250					255			
Gln	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu		
			260					265					270				
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu		
		275					280					285					
Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln		
	290					295					300						
Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly		
305					310					315					320		
Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr		
			325						330					335			

ES 2 715 413 T3

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
340 345 350

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
355 360 365

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
370 375 380

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
385 390 395 400

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
405 410 415

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
420 425 430

Pro Pro Arg
435

<210> 104

<211> 438

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v2

<400> 104

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

ES 2 715 413 T3

Ala	Arg	Ser	Pro	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100				105						110		
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			115				120				125				
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
			130				135				140				
Met	Tyr	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser
			145				150				155			160	
Gln	Gly	Ile	Asn	Ser	Tyr	Ser	Gly	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
			165				170								
Ser	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Gly	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val
			180				185						190		
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr
			195				200						205		
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
			210				215						220		
Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
			225				230						235		
Lys	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr
			245				250						255		
Gln	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe
			260				265						270		
Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg
			275				280						285		
Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln
			290				295						300		
Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu
			305				310						315		
Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala
			325				330						335		
Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu
			340				345						350		

ES 2 715 413 T3

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435

<210> 105

<211> 464

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v3

<400> 105

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 130 135 140
 Met Tyr Ala Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Ser Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Gly Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 245 250 255
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 260 265 270
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 275 280 285
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 290 295 300
 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 305 310 315 320
 Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
 325 330 335
 Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 340 345 350
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 355 360 365

ES 2 715 413 T3

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 106

<211> 467

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v4

<400> 106

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 130 135 140
 Met Tyr Ala Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Ser Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Gly Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 245 250 255
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 260 265 270
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile
 275 280 285
 Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe
 290 295 300
 Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 305 310 315 320
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 325 330 335
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 340 345 350
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 355 360 365

ES 2 715 413 T3

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 107

<211> 650

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v5

<400> 107

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

ES 2 715 413 T3

Ala	Arg	Ser	Pro 100	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala 105	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly 110	Gln	Gly
Thr	Ser	Val 115	Thr	Val	Ser	Ser	Gly 120	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly 125	Gly	Gly	Gly
Ser	Gly 130	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp 135	Ile	Lys	Met	Thr	Gln 140	Ser	Pro	Ser	Ser
Met 145	Tyr	Ala	Ser	Val	Gly 150	Glu	Arg	Val	Thr	Ile 155	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser 160
Gln	Gly	Ile	Asn 165	Ser	Tyr	Ser	Gly	Trp 170	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly 175	Lys
Ser	Pro	Lys	Thr 180	Leu	Ile	Tyr	Arg	Gly 185	Asn	Arg	Leu	Val	Asp 190	Gly	Val
Pro	Ser	Arg 195	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly 200	Ser	Gly	Gln	Asp 205	Tyr	Ser	Leu	Thr
Ile 210	Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu 215	Asp	Met	Gly	Ile 220	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
Tyr 225	Asp	Glu	Phe	Pro 230	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly 235	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile 240
Lys	Glu	Pro	Lys	Ser 245	Pro	Asp	Lys	Thr	His 250	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys 255	Pro
Ala	Pro	Pro	Val 260	Ala	Gly	Pro	Ser	Val 265	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 270	Lys	Pro
Lys	Asp	Thr 275	Leu	Met	Ile	Ala	Arg 280	Thr	Pro	Glu	Val	Thr 285	Cys	Val	Val
Val	Asp 290	Val	Ser	His	Glu	Asp 295	Pro	Glu	Val	Lys	Phe 300	Asn	Trp	Tyr	Val
Asp 305	Gly	Val	Glu	Val	His 310	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys 315	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 320
Tyr	Asn	Ser	Thr 325	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val 330	Leu	Thr	Val	Leu	His 335	Gln
Asp	Trp	Leu	Asn 340	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 345	Cys	Lys	Val	Ser	Asn 350	Lys	Ala

ES 2 715 413 T3

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
465 470 475 480

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
485 490 495

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
500 505 510

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
515 520 525

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
530 535 540

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
545 550 555 560

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
565 570 575

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
580 585 590

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

ES 2 715 413 T3

595

600

605

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
625 630 635 640

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 108

<211> 653

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G6-v6

<400> 108

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Glu	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	Phe	Thr	Gly	Tyr	20	25	30	
Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Ser	Ile	Asp	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Pro	Gly	Gly	Asp	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	130	135	140	
Met	Tyr	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	145	150	155	160

ES 2 715 413 T3

Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Ser Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Gly Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

ES 2 715 413 T3

405	410	415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr 420 425 430		
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe 435 440 445		
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys 450 455 460		
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu 465 470 475 480		
Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe 485 490 495		
Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln 500 505 510		
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser 515 520 525		
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys 530 535 540		
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln 545 550 555 560		
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu 565 570 575		
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg 580 585 590		
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met 595 600 605		
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly 610 615 620		
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp 625 630 635 640		
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg 645 650		

<210> 109

<211> 435

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v1

<400> 109

ES 2 715 413 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Thr	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Thr	Asn	Tyr	20	25	30	
Trp	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110	
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	130	135	140	
Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	145	150	155	160
Asp	Ile	Asn	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	165	170	175	
Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	180	185	190	
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly				

ES 2 715 413 T3

210	215	220
Asn Thr Leu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile 225 230 235 240		
Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr 245 250 255		
Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu 260 265 270		
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu 275 280 285		
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln 290 295 300		
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly 305 310 315 320		
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr 325 330 335		
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg 340 345 350		
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met 355 360 365		
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu 370 375 380		
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys 385 390 395 400		
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu 405 410 415		
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu 420 425 430		
Pro Pro Arg 435		

<210> 110

<211> 438

<212> PRT

ES 2 715 413 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v2

<400> 110

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
130 135 140

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
165 170 175

Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro
180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
210 215 220

5 Asn Thr Leu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

ES 2 715 413 T3

225		230		235		240
Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr						
		245		250		255
Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe						
		260		265		270
Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg						
		275		280		285
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln						
		290		295		300
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu						
		305		310		315
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala						
		325		330		335
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu						
		340		345		350
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp						
		355		360		365
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu						
		370		375		380
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile						
		385		390		395
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr						
		405		410		415
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met						
		420		425		430
Gln Ala Leu Pro Pro Arg						
		435				

<210> 111

<211> 464

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

ES 2 715 413 T3

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v3

<400> 111

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Thr	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Thr	Asn	Tyr	20	25	30	
Trp	Ile	Asn	Trp	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Asp	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110	
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	130	135	140	
Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	145	150	155	160
Asp	Ile	Asn	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	165	170	175	
Val	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Ala	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	180	185	190	
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	210	215	220	
Asn	Thr	Leu	Pro	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	225	230	235	240
Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile				

ES 2 715 413 T3

245								250				255			
Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala
			260						265					270	
Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr
		275					280					285			
Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
	290					295					300				
Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile
305					310					315				320	
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp
				325					330					335	
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
			340				345					350			
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly
		355					360					365			
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr
	370					375					380				
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys
385					390					395					400
Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys
				405					410					415	
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg
			420						425					430	
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala
		435					440					445			
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg
	450					455					460				

<210> 112

<211> 467

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

ES 2 715 413 T3

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v4

<400> 112

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
130 135 140

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
165 170 175

Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro
180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
210 215 220

Asn Thr Leu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

ES 2 715 413 T3

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 245 250 255
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 260 265 270
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile
 275 280 285
 Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe
 290 295 300
 Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 305 310 315 320
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 325 330 335
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
 340 345 350
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
 355 360 365
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
 370 375 380
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
 385 390 395 400
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
 405 410 415
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
 420 425 430
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
 435 440 445
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 113

<211> 650

ES 2 715 413 T3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v5

5 <400> 113

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
130 135 140

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
165 170 175

Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro
180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
210 215 220

ES 2 715 413 T3

Asn	Thr	Leu	Pro	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	225	230	235	240
Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	245	250	255	
Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	260	265	270	
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	275	280	285	
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	290	295	300	
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	305	310	315	320
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	325	330	335	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	340	345	350	
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	355	360	365	
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	370	375	380	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	385	390	395	400
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	405	410	415	
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	420	425	430	
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	435	440	445	
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	450	455	460	
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	465	470	475	480

ES 2 715 413 T3

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
485 490 495

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
500 505 510

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
515 520 525

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
530 535 540

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
545 550 555 560

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
565 570 575

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
580 585 590

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
595 600 605

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
625 630 635 640

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 114

<211> 653

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de G3-v6

<400> 114

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ES 2 715 413 T3

Trp Ile Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
 130 135 140
 Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
 165 170 175
 Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro
 180 185 190
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
 195 200 205
 Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
 210 215 220
 Asn Thr Leu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285

ES 2 715 413 T3

Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	290	295	300	
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	305	310	315	320
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	325	330	335	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	340	345	350	
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	355	360	365	
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	370	375	380	
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	385	390	395	400
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	405	410	415	
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	420	425	430	
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	435	440	445	
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	450	455	460	
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	465	470	475	480
Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	485	490	495	
Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	500	505	510	
Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	515	520	525	
Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	530	535	540	

ES 2 715 413 T3

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
580 585 590

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
610 615 620

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 115

<211> 434

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v1

<400> 115

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

ES 2 715 413 T3

Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr		
			100					105					110				
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
			115				120					125					
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met		
	130					135					140						
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln		
145					150					155					160		
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser		
				165					170						175		
Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro		
			180					185					190				
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile		
		195					200					205					
Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr		
	210					215					220						
Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
225					230					235					240		
Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln		
				245					250					255			
Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu		
			260					265					270				
Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu		
		275					280					285					
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu		
	290					295					300						
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys		
305					310					315					320		
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln		
				325					330					335			
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu		
			340					345					350				

ES 2 715 413 T3

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
355 360 365

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
385 390 395 400

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
405 410 415

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
420 425 430

Pro Arg

<210> 116

<211> 437

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v2

<400> 116

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser		
		115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met		
	130					135					140						
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln		
145					150					155					160		
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser		
				165					170						175		
Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro		
			180					185						190			
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile		
		195						200					205				
Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr		
	210					215					220						
Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
225					230					235					240		
Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln		
				245					250						255		
Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu		
			260					265						270			
Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys		
		275					280					285					
Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr		
	290					295					300						
Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu		
305					310					315					320		
Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro		
				325					330					335			
Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly		
			340					345					350				
Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro		
		355					360					365					

ES 2 715 413 T3

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
370 375 380

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
385 390 395 400

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
405 410 415

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
420 425 430

Ala Leu Pro Pro Arg
435

<210> 117

<211> 463

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v3

<400> 117

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

ES 2 715 413 T3

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met
130						135					140				
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
145					150					155					160
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser
				165					170					175	
Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile
	195						200					205			
Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr
	210					215					220				
Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
225					230					235					240
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
				245					250					255	
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
			260					265					270		
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile
		275					280					285			
Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val
	290					295					300				
Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe
305					310					315					320
Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly
				325					330					335	
Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	
			340					345				350			
Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln
		355					360					365			
Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp
	370					375					380				

ES 2 715 413 T3

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
385 390 395 400

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
405 410 415

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
420 425 430

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
435 440 445

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 118

<211> 466

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v4

<400> 118

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

ES 2 715 413 T3

Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	130	135	140	
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	145	150	155	160
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	165	170	175	
Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro	180	185	190	
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	210	215	220	
Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	225	230	235	240
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	245	250	255	
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	260	265	270	
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Ile	Ser	275	280	285	
Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	290	295	300	
Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	305	310	315	320
Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	325	330	335	
Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	340	345	350	
Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	355	360	365	
Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	370	375	380	

ES 2 715 413 T3

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 119

<211> 649

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v5

<400> 119

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Thr Thr Ser Thr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
115						120				125					
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met
130						135				140					
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln
145						150				155				160	
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser
				165						170				175	
Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Pro
		180						185				190			
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile
		195						200				205			
Ser	Ser	Leu	Glu	Tyr	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr
210						215				220					
Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
225						230				235				240	
Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
				245						250				255	
Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		260						265				270			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		275				280						285			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
290						295				300					
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
305						310				315				320	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
				325						330				335	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
		340						345				350			
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		355						360				365			

ES 2 715 413 T3

Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	370	375	380	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	385	390	395	400
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	405	410	415	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	420	425	430	
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	435	440	445	
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	450	455	460	
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	465	470	475	480
Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	485	490	495	
Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	500	505	510	
Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	515	520	525	
Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	530	535	540	
Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	545	550	555	560
Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	565	570	575	
Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	580	585	590	
Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	595	600	605	
Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp				

ES 2 715 413 T3

610

615

620

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
625 630 635 640

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 120

<211> 652

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v6

<400> 120

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	50	55	60	
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Tyr	Leu	65	70	75	80
Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	100	105	110	
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Lys	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Met	130	135	140	
Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	145	150	155	160
Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	165	170	175	

ES 2 715 413 T3

Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro
 180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
 195 200 205

Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr
 210 215 220

Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

ES 2 715 413 T3

420					425					430					
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	435					440						445			
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	450					455					460				
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr
465						470					475				480
Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser
			485					490						495	
Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro
			500					505					510		
Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys
		515					520					525			
Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	
	530					535					540				
Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu
545						550					555				560
Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp
			565						570					575	
Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys
			580					585					590		
Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala
		595					600					605			
Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys
	610					615					620				
Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr
625						630					635				640
Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg				
				645					650						

<210> 121

<211> 455

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v1 humanizada

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (81)\205.(81)

<223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

15 <223> /sustituir= "Met"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (208)\205.(208)

<223> /sustituir= "Val"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Tyr"

<400> 121

ES 2 715 413 T3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly Ala Ser Ala Tyr Phe
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

ES 2 715 413 T3

Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
		115					120					125			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln
145					150					155					160
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr
				165					170					175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln
			180					185					190		
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu
		195					200					205			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp
	210					215					220				
Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
225					230					235					240
Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				245					250					255	
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe
			260					265					270		
Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys
		275					280					285			
Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly
	290					295					300				
Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val
305					310					315					320
Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu
				325					330					335	
Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp
			340					345					350		
Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn
		355					360					365			

ES 2 715 413 T3

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
370 375 380

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
405 410 415

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
420 425 430

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
435 440 445

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 122

<211> 458

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v2 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (81)\205.(81)

15 <223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

<223> /sustituir= "Met"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (208)\205.(208)

<223> /sustituir= "Val"

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Tyr"

<400> 122

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	65	70	75	80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	85	90	95	
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	100	105	110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	180	185	190	
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	195	200	205	
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	210	215	220	
Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	225	230	235	240

ES 2 715 413 T3

Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe
260 265 270

Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr
275 280 285

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val
290 295 300

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
305 310 315 320

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
325 330 335

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
340 345 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
355 360 365

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 123

<211> 484

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v3 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (81)\205.(81)

10 <223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

<223> /sustituir= "Met"

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (208)\205.(208)

<223> /sustituir= "Val"

<220>

<221> VARIANTE

25 <222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Tyr"

<400> 123

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	65	70	75	80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	85	90	95	
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	100	105	110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	115	120	125	

ES 2 715 413 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
 145 150 155 160
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175
 Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln
 180 185 190
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu
 195 200 205
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp
 210 215 220
 Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
 260 265 270
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
 275 280 285
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
 290 295 300
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 340 345 350
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly
 355 360 365
 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

ES 2 715 413 T3

370

375

380

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 124

<211> 487

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v4 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (81)\205.(81)

15 <223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

<223> /sustituir= "Met"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (208)\205.(208)

<223> /sustituir= "Val"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

10 <223> /sustituir= "Tyr"

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v4 humanizada

<400> 124

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	65	70	75	80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	85	90	95	
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	100	105	110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	180	185	190	
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	195	200	205	
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp				

ES 2 715 413 T3

210	215	220
Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr 225 230 235 240		
Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr 245 250 255		
Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro 260 265 270		
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys 275 280 285		
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala 290 295 300		
Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu 305 310 315 320		
Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly 325 330 335		
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val 340 345 350		
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu 355 360 365		
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp 370 375 380		
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn 385 390 395 400		
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg 405 410 415		
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly 420 425 430		
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu 435 440 445		
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu 450 455 460		

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 125

<211> 670

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v5 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (81)\205.(81)

15 <223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

<223> /sustituir= "Met"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (208)\205.(208)

<223> /sustituir= "Val"

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Tyr"

<400> 125

ES 2 715 413 T3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

ES 2 715 413 T3

Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	65	70	75	80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	85	90	95	
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	100	105	110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	180	185	190	
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	195	200	205	
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	210	215	220	
Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	225	230	235	240
Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	245	250	255	
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	260	265	270	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	275	280	285	
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	290	295	300	
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	305	310	315	320

ES 2 715 413 T3

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 385 390 395 400
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 450 455 460
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp
 485 490 495
 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 500 505 510
 Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 515 520 525
 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 530 535 540
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 545 550 555 560
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn

ES 2 715 413 T3

565

570

575

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
580 585 590

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
595 600 605

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
610 615 620

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
625 630 635 640

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
645 650 655

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
660 665 670

<210> 126

<211> 673

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de H10-v6 humanizada

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (24)\205.(24)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (81)\205.(81)

15 <223> /sustituir= "Pro"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (112)\205.(112)

<223> /sustituir= "Met"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (156)\205.(156)

<223> /sustituir= "Lys"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (208)\205.(208)

5 <223> /sustituir= "Val"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (233)\205.(233)

<223> /sustituir= "Tyr"

10 <400> 126

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	20	25	30	
Val	Lys	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	35	40	45	
Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	65	70	75	80
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	85	90	95	
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	100	105	110	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	115	120	125	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	130	135	140	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	145	150	155	160
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	165	170	175	
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ser	Trp	Phe	Gln	Gln	180	185	190	
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	195	200	205	
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gln	Asp	210	215	220	
Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	225	230	235	240

ES 2 715 413 T3

Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	245	250	255
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	260	265	270
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	275	280	285
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	290	295	300
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	305	310	315
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	325	330	335
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	340	345	350
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	355	360	365
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	370	375	380
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	385	390	395
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	405	410	415
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	420	425	430
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	435	440	445
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	450	455	460
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	465	470	475
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	485	490	495

ES 2 715 413 T3

Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu
500 505 510

Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
515 520 525

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
530 535 540

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
545 550 555 560

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
565 570 575

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
580 585 590

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
595 600 605

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
610 615 620

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
625 630 635 640

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
645 650 655

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
660 665 670

Arg

<210> 127

<211> 430

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v1

<400> 127

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

ES 2 715 413 T3

Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Glu	Tyr
			20					25					30		
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Leu	Gln	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Val
			100					105					110		
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			
Ser	Met	Glu	Ile	Glu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Leu	Met	Ser	Ala	Ser
	130					135					140				
Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser
145					150					155					160
Tyr	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Arg	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp
				165					170					175	
Ile	Tyr	Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
			180					185					190		
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu
		195					200					205			
Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro
	210					215					220				
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Leu	Ala	Val
225					230					235					240
Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Ile	Trp
				245					250					255	
Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile
			260					265					270		

ES 2 715 413 T3

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
275 280 285

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
290 295 300

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
305 310 315 320

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
325 330 335

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
340 345 350

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
355 360 365

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
370 375 380

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
385 390 395 400

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
405 410 415

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
420 425 430

<210> 128

<211> 433

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v2

<400> 128

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ES 2 715 413 T3

Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95
Ala	Leu	Gln	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Val	100	105	110
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125
Ser	Met	Glu	Ile	Glu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Leu	Met	Ser	Ala	Ser	130	135	140
Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	145	150	155
Tyr	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Arg	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	165	170	175
Ile	Tyr	Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	180	185	190
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	195	200	205
Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	210	215	220
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Leu	Ala	Val	225	230	235
Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ile	Ile	Ser	Phe	245	250	255
Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	260	265	270
Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	275	280	285
Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	290	295	300

ES 2 715 413 T3

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
305 310 315 320

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
325 330 335

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
340 345 350

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
355 360 365

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
370 375 380

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
385 390 395 400

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
405 410 415

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
420 425 430

Arg

<210> 129

<211> 459

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v3

<400> 129

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 715 413 T3

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Leu Gln Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Met Glu Ile Glu Ile Thr Gln Thr Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser
 130 135 140
 Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 145 150 155 160
 Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp
 165 170 175
 Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 195 200 205
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
 210 215 220
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 245 250 255
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 260 265 270
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
 275 280 285
 Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
 290 295 300
 Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
 305 310 315 320

ES 2 715 413 T3

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
325 330 335

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
340 345 350

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
355 360 365

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
370 375 380

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
385 390 395 400

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
405 410 415

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
420 425 430

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
435 440 445

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 130

<211> 462

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v4

<400> 130

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 715 413 T3

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Leu Gln Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Met Glu Ile Glu Ile Thr Gln Thr Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser
 130 135 140
 Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 145 150 155 160
 Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp
 165 170 175
 Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 195 200 205
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
 210 215 220
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
 245 250 255
 Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
 260 265 270
 Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala
 275 280 285
 Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg
 290 295 300
 Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 305 310 315 320

ES 2 715 413 T3

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
325 330 335

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
340 345 350

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 131

<211> 645

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v5

<400> 131

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 715 413 T3

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Leu Gln Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Met Glu Ile Glu Ile Thr Gln Thr Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser
 130 135 140
 Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 145 150 155 160
 Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp
 165 170 175
 Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 195 200 205
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
 210 215 220
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240
 Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

ES 2 715 413 T3

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 465 470 475 480
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
 485 490 495
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 500 505 510
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 515 520 525
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 530 535 540
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 545 550 555 560
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

ES 2 715 413 T3

565

570

575

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
580 585 590

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
595 600 605

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
610 615 620

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
625 630 635 640

Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 132

<211> 648

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 2A4-v6

<400> 132

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Glu	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Leu	Gln	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Val	100	105	110	
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	

ES 2 715 413 T3

Ser Met Glu Ile Glu Ile Thr Gln Thr Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser
 130 135 140

Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
 145 150 155 160

Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp
 165 170 175

Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 180 185 190

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 195 200 205

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro
 210 215 220

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240

Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

ES 2 715 413 T3

370		375		380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu				
385		390		395
				400
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro				
		405		410
				415
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val				
		420		425
				430
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met				
		435		440
				445
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser				
		450		455
				460
Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu				
		465		470
				475
Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg				
		485		490
				495
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro				
		500		505
				510
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu				
		515		520
				525
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala				
		530		535
				540
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu				
		545		550
				555
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly				
		565		570
				575
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu				
		580		585
				590
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser				
		595		600
				605
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly				
		610		615
				620

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
625 630 635 640

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 133

<211> 436

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v1

<400> 133

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	130	135	140	
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	145	150	155	160
Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	165	170	175	
Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly				

ES 2 715 413 T3

180	185	190
Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu		
195	200	205
Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu		
210	215	220
Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
225	230	235
Leu Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly		
245	250	255
Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
305	310	315
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
325	330	335
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
340	345	350
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
355	360	365
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
370	375	380
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
385	390	395
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
405	410	415
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		

ES 2 715 413 T3

<210> 134

<211> 439

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v2

<400> 134

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	

Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		

Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				

Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		

Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			

Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser
	130					135					140				

Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala
145					150					155					160

Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp
				165					170					175	

Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly
			180					185					190		

Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

ES 2 715 413 T3

195	200	205
Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu		
210	215	220
Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
225	230	235
Leu Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly		
	245	250
Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu		
	260	265
Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly		
	275	280
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val		
	290	295
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu		
305	310	315
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp		
	325	330
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn		
	340	345
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg		
	355	360
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly		
	370	375
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu		
385	390	395
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu		
	405	410
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His		
	420	425
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
	435	

<210> 135

<211> 486

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v3

<400> 135

ES 2 715 413 T3

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	20	25	30	
Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	35	40	45	
Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	65	70	75	80
Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	85	90	95	
Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	100	105	110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	115	120	125	
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	130	135	140	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	145	150	155	160
Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	165	170	175	
Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	180	185	190	
Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	195	200	205	
Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly				

ES 2 715 413 T3

210	215	220
Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val 225 230 235 240		
Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly 245 250 255		
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro 260 265 270		
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu 275 280 285		
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp 290 295 300		
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly 305 310 315 320		
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg 325 330 335		
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln 340 345 350		
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu 355 360 365		
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala 370 375 380		
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu 385 390 395 400		
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp 405 410 415		
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu 420 425 430		
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile 435 440 445		
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr 450 455 460		

ES 2 715 413 T3

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 136

<211> 468

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v4

<400> 136

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	130	135	140	
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	145	150	155	160
Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	165	170	175	
Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly				

ES 2 715 413 T3

180	185	190
Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu		
195	200	205
Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu		
210	215	220
Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu		
225	230	235
Leu Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr		
	245	250
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala		
	260	265
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile		
	275	280
Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu		
	290	295
Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
305	310	315
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
	325	330
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
	340	345
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
	355	360
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
	370	375
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
385	390	395
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
	405	410
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
	420	425
		430

ES 2 715 413 T3

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 435 440 445

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 450 455 460

Leu Pro Pro Arg
 465

<210> 137

<211> 651

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v5

<400> 137

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	130	135	140	
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	145	150	155	160
Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp				

ES 2 715 413 T3

165							170						175			
Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	
			180				185						190			
Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	
		195				200					205					
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Glu	Asp	Phe	Val	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	
		210				215					220					
Gln	Tyr	Ala	Ser	Ser	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
225					230					235						240
Leu	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			245						250						255	
Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
			260					265					270			
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
		275					280					285				
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
290					295					300						
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
305					310					315						320
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
			325					330					335			
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
			340					345					350			
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
		355					360					365				
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
370					375					380						
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
385					390					395						400
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
			405						410					415		

ES 2 715 413 T3

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
465 470 475 480

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
485 490 495

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
500 505 510

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
515 520 525

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
530 535 540

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
545 550 555 560

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
565 570 575

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
580 585 590

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
595 600 605

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
610 615 620

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
625 630 635 640

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 138

<211> 654

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de CAR de polipéptido de 1C11-v6

5 <400> 138

ES 2 715 413 T3

Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Arg	Arg	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Ile	Leu	Thr	Val	Ser	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Ile	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	130	135	140	
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	145	150	155	160
Ser	Gln	Asp	Ile	Gly	Ser	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Gln	Gln	Glu	Pro	Asp	165	170	175	
Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	180	185	190	
Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	195	200	205	
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Glu	Asp	Phe	Val	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	210	215	220	

ES 2 715 413 T3

Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 225 230 235 240
 Leu Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 245 250 255
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala
 465 470 475 480

ES 2 715 413 T3

Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg
485 490 495

Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
500 505 510

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
515 520 525

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
530 535 540

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
545 550 555 560

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
565 570 575

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
580 585 590

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
595 600 605

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
610 615 620

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
625 630 635 640

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 139

<211> 49

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<223> secuencia diana TRAC T01

<400> 139

ttgtccaca gatattcaga accctgaccc tgccgtgtac cagctgaga 49

10 <210> 140

<211> 530

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> dominio de unión a TAL TRAC_T01-L

<400> 140

ES 2 715 413 T3

Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly	Gly	Lys	1	5	10	15
Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	20	25	30	
His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Asn	Gly	35	40	45	
Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	50	55	60	
Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	65	70	75	80
Gly	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	85	90	95	
Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	100	105	110	
Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	115	120	125	
Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	130	135	140	
Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	145	150	155	160
Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	165	170	175	
Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	180	185	190	
Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	195	200	205	
Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	210	215	220	
Thr	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr				

ES 2 715 413 T3

225		230		235		240									
Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala
				245					250					255	
Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly
			260					265					270		
Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Ile	Gly	Gly	Lys
		275					280					285			
Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala
	290						295				300				
His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Asn	Gly
305					310					315					320
Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys
				325					330					335	
Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn
			340					345					350		
Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Val
		355					360					365			
Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala
	370					375					380				
Ser	Asn	Gly	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu
385					390					395					400
Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala
				405					410					415	
Ile	Ala	Ser	Asn	Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Ala
			420					425					430		
Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val
		435					440					445			
Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val
	450					455					460				
Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu
465				470						475					480

ES 2 715 413 T3

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525

Leu Glu
530

<210> 141

<211> 530

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> dominio de unión a TAL TRAC_T01-R

<400> 141

ES 2 715 413 T3

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
35 40 45

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

ES 2 715 413 T3

145		150		155		160									
Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val
				165					170					175	
Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val
			180					185					190		
Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln
		195					200					205			
Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu
	210						215				220				
Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr
225					230					235					240
Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Asn	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala
				245					250					255	
Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly
			260					265				270			
Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Asn	Gly	Gly	Lys
		275					280					285			
Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala
	290					295					300				
His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly
305					310					315					320
Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys
				325					330					335	
Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn
			340					345					350		
Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Val
		355					360					365			
Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala
	370					375					380				
Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu
385					390					395					400

ES 2 715 413 T3

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala
420 425 430

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
465 470 475 480

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525

Leu Glu
530

<210> 142

<211> 2814

<212> ADN

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> polinucleótido que codifica para TRAC_T01-L TALEN

<400> 142

atgggcgatc	ctaaaaagaa	acgtaaggtc	atcgattacc	catacgatgt	tccagattac	60
gctatcgata	tcgccgatct	acgcacgctc	ggctacagcc	agcagcaaca	ggagaagatc	120
aaaccgaagg	ttcggttcgac	agtggcgag	caccacgagg	cactgggtcgg	ccacgggttt	180
acacacgcgc	acatcggttc	gttaagccaa	caccgcggcag	cgtaggggac	cgtcgctgtc	240
aagtatcagg	acatgatcgc	agcgttgcca	gaggcgacac	acgaagcgat	cgttggcgctc	300
ggcaaacagt	ggtccggcgc	acgcgctctg	gaggccttgc	tcacgggtggc	gggagagttg	360
agagggtccac	cgttacagtt	ggacacaggc	caacttctca	agattgcaaa	acgtggcggc	420
gtgaccgcag	tggaggcagt	gcatgcatgg	cgcaatgcac	tgacgggtgc	cccgtcaac	480
ttgaccccc	agcagggtgt	ggccatcgcc	agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgctggag	540
acggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacccc	ccagcagggtg	600
gtggccatcg	ccagcaataa	tgggtggcaag	caggcgctgg	agacgggtcca	gcggtgtttg	660
ccggtgctgt	gccaggccca	cggcttgacc	ccccagcagg	tgggtggccat	cgccagcaat	720
ggcgggtggca	agcaggcgct	ggagacggtc	cagcggtgtg	tgccgggtgct	gtgccaggcc	780
cacggttgga	ccccggagca	ggtggtggcc	atcgccagcc	acgatggcgg	caagcaggcg	840
ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgggtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gacccggag	900
cagggtggtg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	960
ctgttgccgg	tgtgtgcca	ggcccacggc	ttgaccccg	agcagggtgt	ggccatcgcc	1020
agccacgatg	gcggcaagca	ggcgctggag	acggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	1080
caggcccacg	gcttgacccc	ggagcagggtg	gtggccatcg	ccagcaatat	tgggtggcaag	1140
caggcgctgg	agacgggtgca	ggcgctgttg	ccggtgctgt	gccaggccca	cggcttgacc	1200
ccggagcagg	tgggtggccat	cgccagccac	gatggcggca	agcaggcgct	ggagacggtc	1260
cagcggctgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	cacggcttga	ccccggagca	ggtggtggcc	1320
atcgccagca	atattggtgg	caagcaggcg	ctggagacgg	tgacggcgct	ggtgcccgtg	1380
ctgtgccagg	cccacggctt	gacccccacg	cagggtggtg	ccatcgccag	caataatggt	1440
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	ctgttgccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	1500
ttgacccccg	agcagggtgt	ggccatcgcc	agcaatatg	gtggcaagca	ggcgctggag	1560
acggtgcagg	cgctgttgcc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacccc	ccagcagggtg	1620
gtggccatcg	ccagcaatgg	cgggtggcaag	caggcgctgg	agacgggtcca	gcggtgtttg	1680
ccggtgctgt	gccaggccca	cggcttgacc	ccggagcagg	tgggtggccat	cgccagcaat	1740
attggtggca	agcaggcgct	ggagacggtg	caggcgctgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	1800
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	atggcggtgg	caagcaggcg	1860
ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgggtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gacccggag	1920
cagggtggtg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	1980
ctgttgccgg	tgtgtgcca	ggcccacggc	ttgacccctc	agcagggtgt	ggccatcgcc	2040
agcaatggcg	gcggcaggcc	ggcgctggag	agcattgttg	cccagttatc	tcgccctgat	2100
ccggcggttg	ccgcgttgac	caacgaccac	ctcgtcgctt	tggcctgcct	cggcgggctg	2160
cctgcgctgg	atgcagtga	aaagggtattg	ggggatccta	tcagccgttc	ccagctggtg	2220
aagtccgagc	tggaggagaa	gaaatccgag	ttgaggcaca	agctgaagta	cgtgcccac	2280
gagtagatcg	agctgatcga	gatcgcccgg	aacagcacc	aggaccgtat	cctggagatg	2340
aaggtagatg	agttcttcat	gaagggtgtac	ggctacaggg	gcaagcacct	ggcggtctcc	2400
aggaagccc	acggcgccat	ctacaccgtg	ggctccccca	tcgactacgg	cgtgatcgtg	2460
gacaccaagg	cctactccgg	cggctacaac	ctgcccacg	gccaggccga	cgaaatgcag	2520
aggtacgtgg	aggagaacca	gaccaggaac	aagcacatca	acccaacga	gtggtggaag	2580
gtgtacccct	ccagcgtgac	cgagttcaag	ttcctgttcg	tgtccggcca	cttcaagggc	2640
aactacaagg	cccagctgac	caggctgaac	cacatcacca	actgcaacgg	cgccgtgctg	2700
tccgtggagg	agctcctgat	cggcggcgag	atgatcaagg	ccggcaccct	gaccctggag	2760
gaggtagagga	ggaagttcaa	caacggcgag	atcaacttcg	cggccgactg	ataa	2814

<210> 143

<211> 2832

5 <212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>

<223> polinucleótido que codifica para TRAC_T01-R TALEN

<400> 143

atgggcgatc	ctaaaaagaa	acgtaaggtc	atcgataagg	agaccgccc	tgccaagttc	60
gagagacagc	acatggacag	catcgatatc	gccgatctac	gcacgctcgg	ctacagccag	120
cagcaacagg	agaagatcaa	accgaaggtt	cgttcgacag	tggcgagca	ccacgaggca	180
ctggctggcc	acgggtttac	acacgcgcac	atcggtgcgt	taagccaaca	cccggcagcg	240
ttagggaccg	tcgctgtcaa	gtatcaggac	atgatcgag	cggtgccaga	ggcgacacac	300
gaagcgatcg	ttggcgctcg	caaacagtgg	tccggcgcac	gcgctctgga	ggccttgctc	360
acgggtggcgg	gagagttgag	aggtccaccg	ttacagttgg	acacaggcca	acttctcaag	420
attgcaaaac	gtggcgggcgt	gaccgcagtg	gaggcagtg	atgcatggcg	caatgcactg	480
acgggtgccc	cgctcaactt	gaccccgag	cagggtgggg	ccatcgccag	ccacgatggc	540
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	ctggtgccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	600
ttgaccccc	agcagggtgt	ggccatcgcc	agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgctggag	660
acggccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	caggccacg	gcttgacccc	ggagcaggtg	720
gtggccatcg	ccagccacga	tggcggaag	caggcgctgg	agacggtcca	gcggctgttg	780
ccgggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	ccggagcagg	tgggtggccat	cgccagcaat	840
attggtggca	agcaggcgct	ggagacgggt	caggcgctgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	900
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	ataatggtgg	caagcaggcg	960
ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgggt	ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccgag	1020
cagggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	1080
ctggtgccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	ttgaccccc	agcagggtgt	ggccatcgcc	1140
agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgctggag	acggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	1200
caggcccacg	gcttgacccc	ccagcaggtg	gtggccatcg	ccagcaataa	tgggtggcaag	1260
caggcgctgg	agacgggtcca	gcggctgttg	ccgggtgctgt	gccaggccca	cggcttgacc	1320
ccccagcagg	tgggtggccat	cgccagcaat	aatggtggca	agcaggcgct	ggagacgggtc	1380
cagcggctgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	1440
atcgccagca	atggcggtgg	caagcaggcg	ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgggtg	1500
ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccgag	cagggtggtg	ccatcgccag	caatattggt	1560
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtgcaggcg	ctggtgccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	1620
ttgacccccg	agcagggtgt	ggccatcgcc	agccacgatg	gcggcaagca	ggcgctggag	1680
acgggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	caggccacg	gcttgacccc	ggagcaggtg	1740
gtggccatcg	ccagcaatat	tgggtggcaag	caggcgctgg	agacggtgca	ggcgctgttg	1800
ccgggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	ccggagcagg	tgggtggccat	cgccagccac	1860
gatggcgga	agcaggcgct	ggagacgggt	cagcggtgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	1920
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	ataatggtgg	caagcaggcg	1980
ctggagacgg	tccagcggct	gttgccgggt	ctgtgccagg	cccacggctt	gacccctcag	2040
cagggtggtgg	ccatcgccag	caatggcggc	ggcaggccgg	cgctggagag	cattgttgcc	2100
cagttatctc	gcccctgatcc	ggcgttgccc	gcgttgacca	acgaccacct	cgctgccttg	2160
gcctgcctcg	gcgggcgtcc	tgcgctggat	gcagtgaata	agggattggg	ggatcctatc	2220
agccgttccc	agctgggtgaa	gtccgagctg	gaggagaaga	aatccgagtt	gaggcacaag	2280
ctgaagtacg	tgccccacga	gtacatcgag	ctgatcgaga	tcgcccggaa	cagcaccacg	2340
gaccgtatcc	tggagatgaa	ggtgatggag	ttcttcatga	aggtgtacgg	ctacaggggc	2400
aagcacctgg	gcggctccag	gaagcccgc	ggcgccatct	acaccgtggg	ctccccatc	2460
gactacggcg	tgatcgtgga	caccaaggcc	tactccggcg	gctacaacct	gcccacggc	2520
caggccgacg	aaatgcagag	gtacgtggag	gagaaccaga	ccaggaacaa	gcacatcaac	2580
cccaacgagt	ggtggaagg	gtacccctcc	agcgtgaccg	agttcaagtt	cctgttcgtg	2640
tccggccact	tcaagggcaa	ctacaaggcc	cagctgacca	ggctgaacca	catcaccaac	2700
tgcaacggcg	ccgtgctgtc	cgtggaggag	ctcctgatcg	gcggcgagat	gatcaaggcc	2760
ggcacccctga	ccctggagga	ggtgaggagg	aagttcaaca	acggcgagat	caacttcgcg	2820
gccgactgat	aa					2832

REIVINDICACIONES

1. Receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) que tiene una de la estructura de polipéptido seleccionada de V3, V5 y V1 tal como se ilustra en la figura 4, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende V_H y V_L de un anticuerpo anti-ROR1 monoclonal, una bisagra, un dominio transmembrana de CD8 α y un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB; en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende:
 - una cadena V_H pesada variable que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón H10 de SEQ ID NO: 54 (CDR-H1), SEQ ID NO: 55 (CDR-H2) y SEQ ID NO: 56 (CDR-H3), y
 - una cadena V_L ligera variable que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón H10 de SEQ ID NO: 59 (CDR-L1), SEQ ID NO: 60 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 61 (CDR-L3); o
 - una cadena V_H pesada variable que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón D10 de SEQ ID NO: 28 (CDR-H1), SEQ ID NO: 29 (CDR-H2) y SEQ ID NO: 30 (CDR-H3), y
 - una cadena V_L ligera variable que comprende las CDR del anticuerpo monoclonal de ratón D10 de SEQ ID NO: 33 (CDR-L1), SEQ ID NO: 34 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 35 (CDR-L3).
2. Receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la reivindicación 1, en el que el dominio transmembrana de CD8 α comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 6.
3. Receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la reivindicación 1 ó 2, en el que la bisagra se selecciona de bisagra de CD8 α , bisagra de IgG1 y bisagra de Fc γ RIII α .
4. Receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para ROR1 (NTRKR1) según la reivindicación 1 ó 2, en el que la bisagra comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia, para las estructuras V3, V5 y V1, respectivamente con SEQ ID NO: 4 (CD8 α), SEQ ID NO: 5 (IgG1) y SEQ ID NO: 3 (Fc γ RIII α).
5. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de polipéptido V3 que comprende una bisagra de CD8 α que tiene al menos el 80% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 4 y un dominio transmembrana de CD8 α que tiene al menos el 80% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6.
6. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de polipéptido V5 que comprende una bisagra de IgG1 que tiene al menos el 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5 y un dominio transmembrana de CD8 α que tiene al menos el 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6.
7. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la estructura de polipéptido V1 que comprende una bisagra de Fc γ RIII α que tiene al menos el 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 y un dominio transmembrana de CD8 α que tiene al menos el 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 6.
8. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular que comprende cadenas V_H y V_L que tienen al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia respectivamente con SEQ ID NO: 53 (H10-VH) y SEQ ID NO: 58 (H10-VL).
9. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular que comprende cadenas V_H y V_L que tienen al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia respectivamente con SEQ ID NO: 27 (D10-VH) y SEQ ID NO: 32 (D10-VL).
10. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende cadenas V_H y V_L de anticuerpos H10 o D10 que se han humanizado.
11. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 10, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende cadenas V_H y V_L, en el que

- una cadena V_H tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 57, y
- una cadena V_L tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 62.
- 12. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 10, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende:
 - 5 - una cadena V_H que tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 31, y
 - una cadena V_L que tiene un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 36.
- 13. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de CAR comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 117 (secuencia de H10v3-CAR).
- 10 14. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de CAR comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 93 (secuencia de D10v3-CAR).
- 15 15. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido de CAR comparte al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95% e incluso más preferiblemente al menos el 99% de identidad de secuencia respectivamente con SEQ ID NO: 95 (secuencia de D10v5-CAR).
- 20 16. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que dicho dominio coestimulador de 4-1BB tiene al menos el 80% de identidad con SEQ ID NO: 8.
- 17. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que dicho dominio de señalización de CD3 zeta tiene al menos el 80% de identidad con SEQ ID NO: 9.
- 18. CAR específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además un péptido señal.
- 25 19. Receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según la reivindicación 1, en el que dicho CAR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 (secuencia de H10v3-CAR), SEQ ID NO: 93 (secuencia de D10v3-CAR) o SEQ ID NO: 95 (secuencia de D10v5-CAR).
- 20. Polinucleótido que codifica para un receptor de antígeno quimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 30 21. Vector de expresión que comprende un polinucleótido según la reivindicación 20.
- 22. Célula inmunitaria modificada por ingeniería que expresa en la membrana de superficie celular un receptor de antígeno quimérico específico para ROR1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 23. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según la reivindicación 22, derivada de linfocitos T inflamatorios, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores o linfocitos T cooperadores.
- 35 24. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según la reivindicación 22 ó 23, en la que la expresión de TCR está suprimida en dicha célula inmunitaria.
- 25. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en la que dicha célula está mutada para conferir resistencia a al menos un fármaco inmunosupresor o de quimioterapia.
- 40 26. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según las reivindicaciones 22 a 25, para su uso en terapia.
- 27. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer.
- 28. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, para su uso en terapia de un estado de cáncer premaligno o maligno caracterizado por células que expresan ROR1.
- 45 29. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, para su uso en terapia de un estado de cáncer hematológico, tal como leucemia.
- 30. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, para su uso en terapia de un estado de cáncer hematológico, en la que el estado de cáncer hematológico se

selecciona del grupo que consiste en: leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, linfoma de células del manto (MCL) y leucemia linfoblástica aguda (ALL) con una translocación cromosómica t(1;19).

- 5 31. Célula inmunitaria modificada por ingeniería según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, para su uso en terapia, en la que el estado es un tumor sólido.

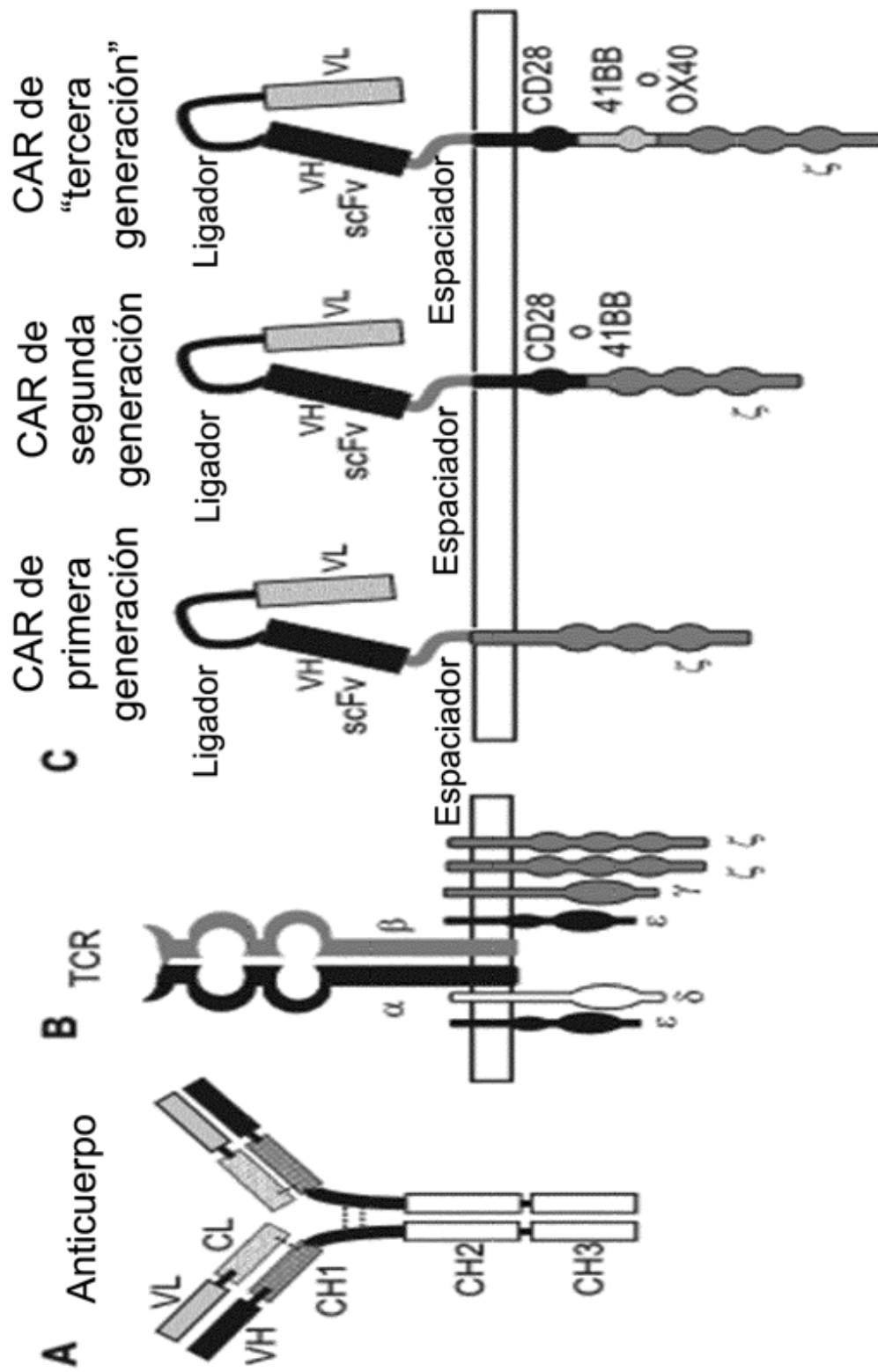


Figura 1

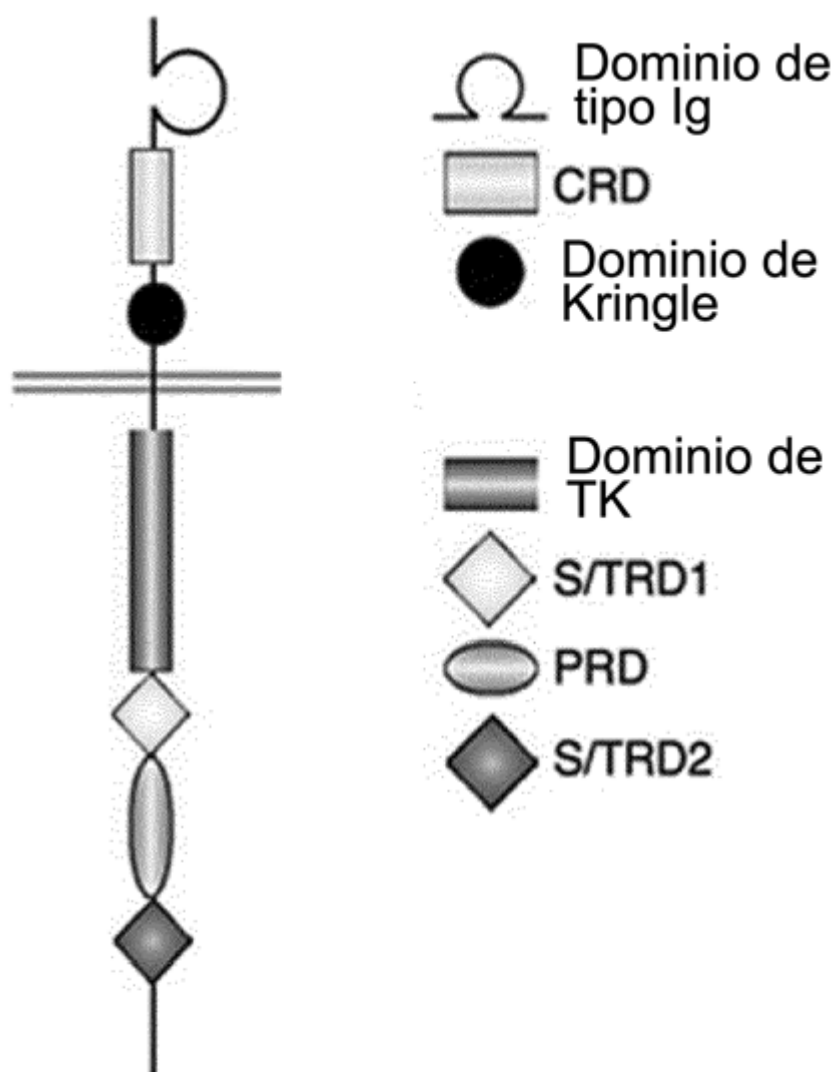


Figura 2

(I)

D10 - VL

	CDR-H1	L2	CDR-L3
D10_VL	EIVLSQSPALTAASLGQKVTITCSAS SNV	SYIHWYQQRSGTSPRPWITETSKLASGVVPVRFSGSGSGTSTSLTSSNEAKDAIYTCQQNNYPLITFGSGSTKLEIQ	
IGKV3-11*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASQSVSYLANYQKQPGAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGGTFTLTSSLEPEDFAVYTC	QQRSNWP	YTFGQQTKEIK
IGKJ2*01			
Más críticos			
Menos críticos			

(II)

Análisis de DomainGapAlign de IMGT

	FR1-IMGT (1-26) A	CDR1-IMGT (27-38) BC	FR2-IMGT (39-55) C	CDR2-IMGT (56-65) C'C"	FR3-IMGT (66-104) D	CDR3-IMGT (105-117) FG	FR4-IMGT (118-128) G
D10_VL	EIVLSQSPALTAASLGQKVTITCSAS S V.....SY IHWYQQRSGTSPRPWITETSKLASGVVPVRFSGSGSGTSTSLTSSNEAKDAIYTCQQNNYPLITFGSGSTKLEIQ						
IGKV3-11*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNAS QSV.....SSY IAWYQQRSGTSPRPWITETSKLASGVVPVRFSGSGSGTSTSLTSSNEAKDAIYTCQQNNYPLITFGSGSTKLEIQ						
Homo sapiens	S ITAA L QRV IT S SN	IN RS TS PW EI	KL S V V	SYS M A A I	WNY	YT FGQQTKEIK	I S O
IGKJ2*01							Homo sapiens

Figura 3B

(I)

H10 - VH

	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
H10_VH	EVLVESGGGLVPGGSLKLSCAASGFTSSYAMSWVRQTPPKRLRWASISTG	ASAYTPDSVKGRTTISRDNARNILYLQMSLSRSEDYMYTCARITTS	TWYFDVWVGAGTTVTYSS
IGHV3-21*01	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSLSRAEDTAVYYCAR		YYYYGMDVWVGQTTVTYSS
IGHJ6.01			
Más críticos	*	*	*
Menos críticos	↑	↑	↑

Los residuos no críticos (*) pueden conservarse como residuos humanos

(II)

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR3-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)	CDR3-IMGT (105-117)	FR4-IMGT (118-128)
A	(1-15)	B (16-26)	C (39-46)	C' (47-55)	C'' (66-74)	D (75-84)	E (85-96)
1	10 15 16 23 26 27	38 39 41 46 47	55 56	65 66	74 75	84 85 89 96 97	104 105 111 12 118 128
IGHV3-21*01	EVQLVESGGGLVPGGSLKLSCAASGFTFSSSYAMSWVRQAPGKLEWSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNARNILYLQMSLSRAEDTAVYYCAR						
Homo sapiens	K	K	A S T E R A T C A A T P	R I S S M			

IGHJ6.01
Homo sapiens

Figura 3C

(I)

H10 – VL

CDR-L1

L2

CDR-L3

H10 VL
IGKV1-16*01
IGKJ2*01

DIKMTQSPSSMYASLGERTVITCKASQDINSYLSWFOQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVSRFSGSGSQDQVSLTSSLEYDMGIYICIQDEFFPTFGGKLEIK
DIKMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNYLAFWFOQKPGKAPKSLIYAASSLQGVSRFSGSGSGTDFTLTSSLPQPEDFATYCCQYNSYP
YTFQQTGLEIK

Más críticos
Menos críticos
Los residuos no críticos (*) pueden conservarse como residuos humanos

(II)

	FR1-IMGT (1-26)	CDR1-IMGT (27-38)	FR2-IMGT (39-55)	CDR2-IMGT (56-65)	FR3-IMGT (66-104)	CDR3-IMGT (105-117)	FR4-IMGT (118-128)				
	A (1-15)	B (16-26)	C (39-46)	C' (47-55)	C'' (56-65)	D (66-74)	E (75-84)	F (85-96)	G (97-104)	H (105-117)	I (118-128)
1	10 15 16 23 26 27	38 39 41 46 47 55 56	65 66 74 75 84 85 89 96 97 104 105 111 12 117 118 128								
H10 VL	DIKMTQSPSSMYASLGERTVITCKASQDINSYLSWFOQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVSRFSGSGSQDQVSLTSSLEYDMGIYICIQDEFFPTFGGKLEIK										

IGKV1-16*01
Homo sapiens

IGKJ2*01
Homo sapiens

DIKMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISNYLAFWFOQKPGKAPKSLIYAASSLQGVSRFSGSGSGTDFTLTSSLPQPEDFATYCCQYNSYP
K MT L E K D NS S S T R N R VD Q YS EY MGI L DE
YT FQQTGLEIK
G

Figura 3D

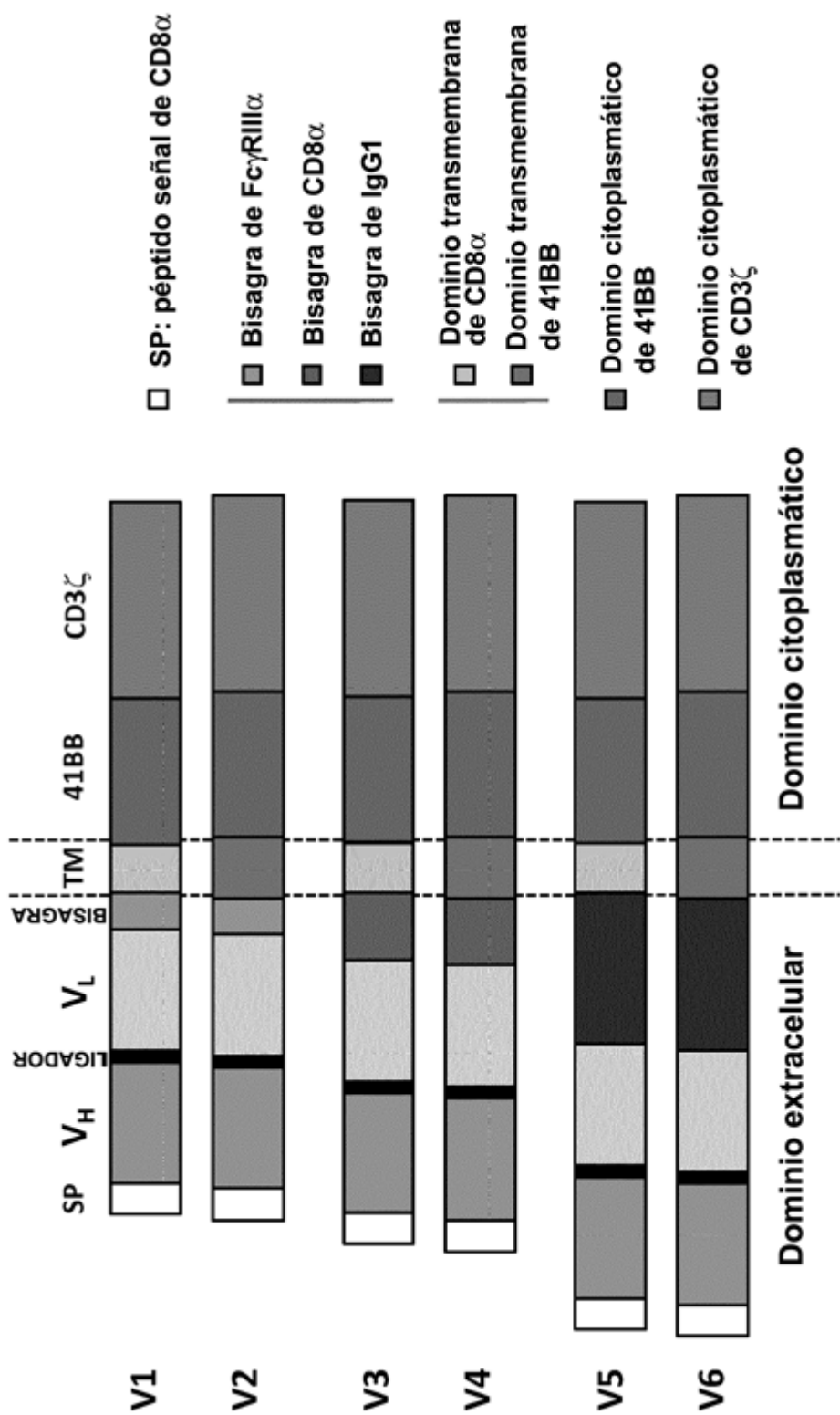


Figura 4

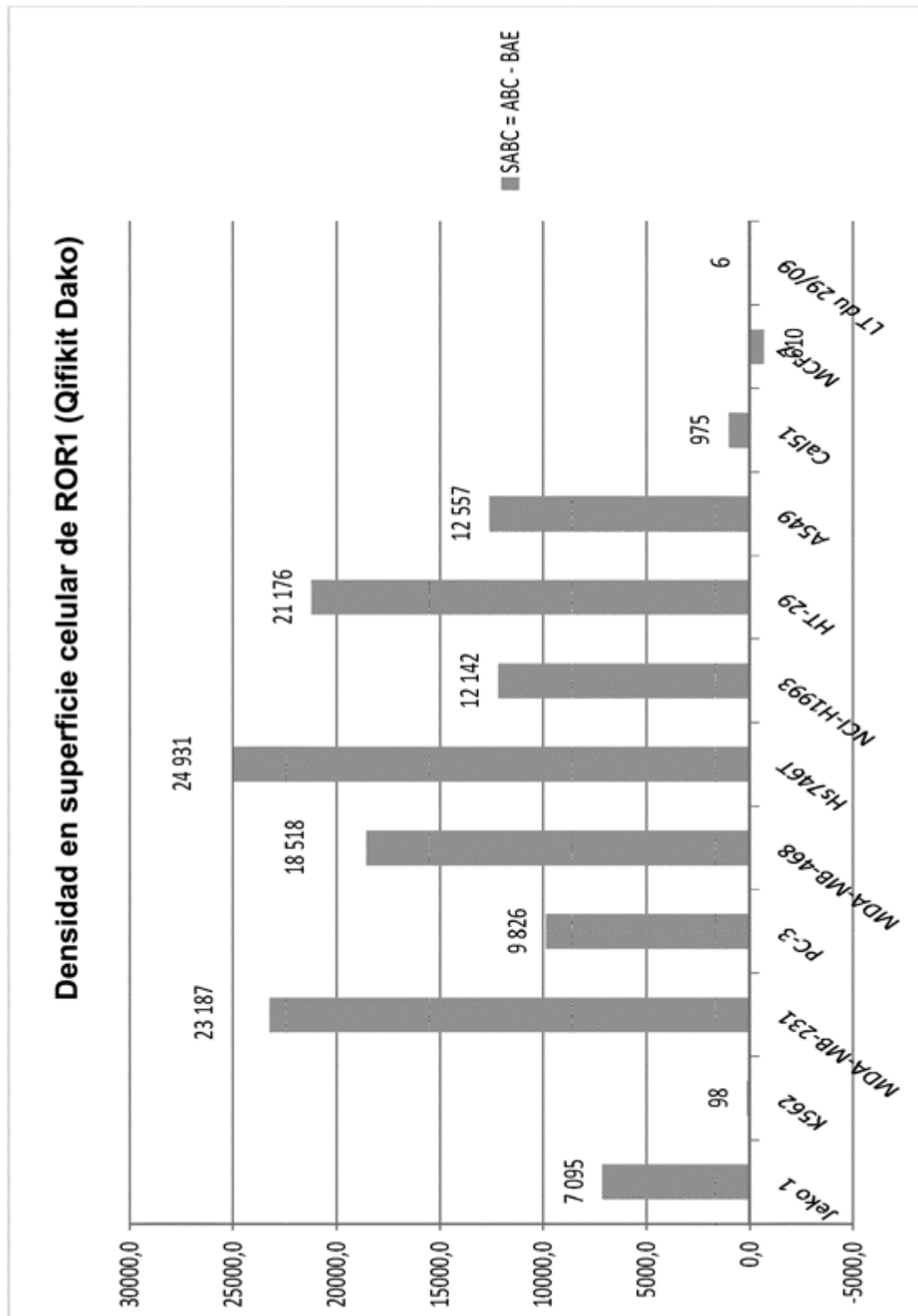
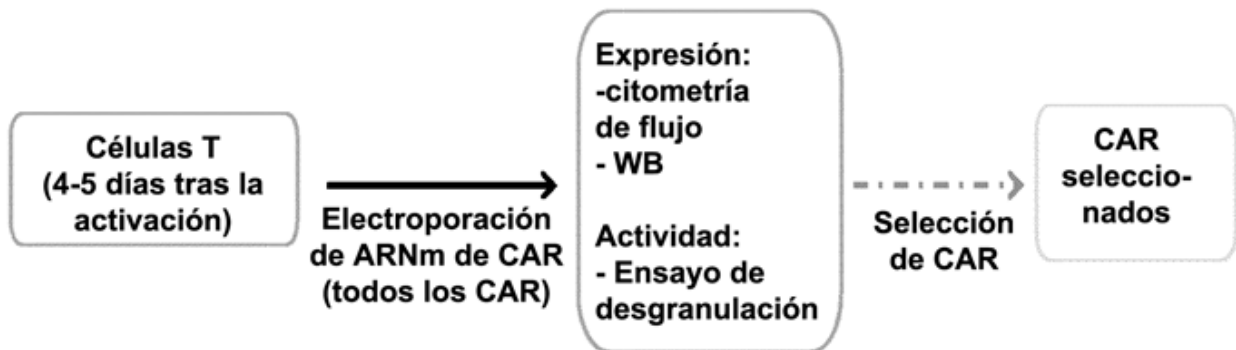


Figura 5

Examen de primera etapa:



Examen de segunda etapa:

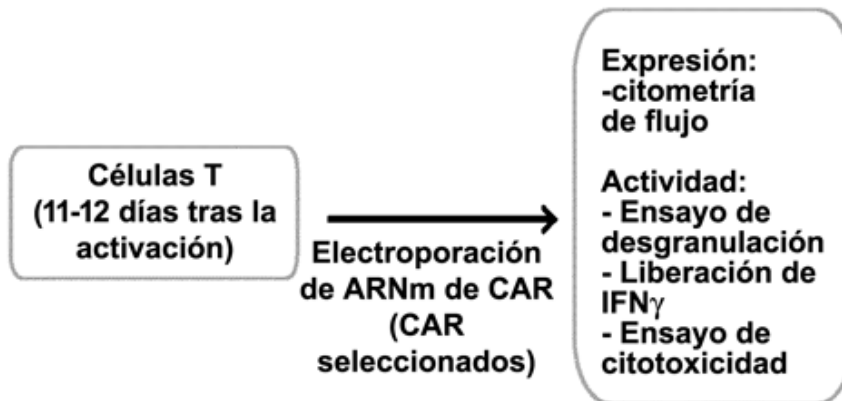


Figura 6

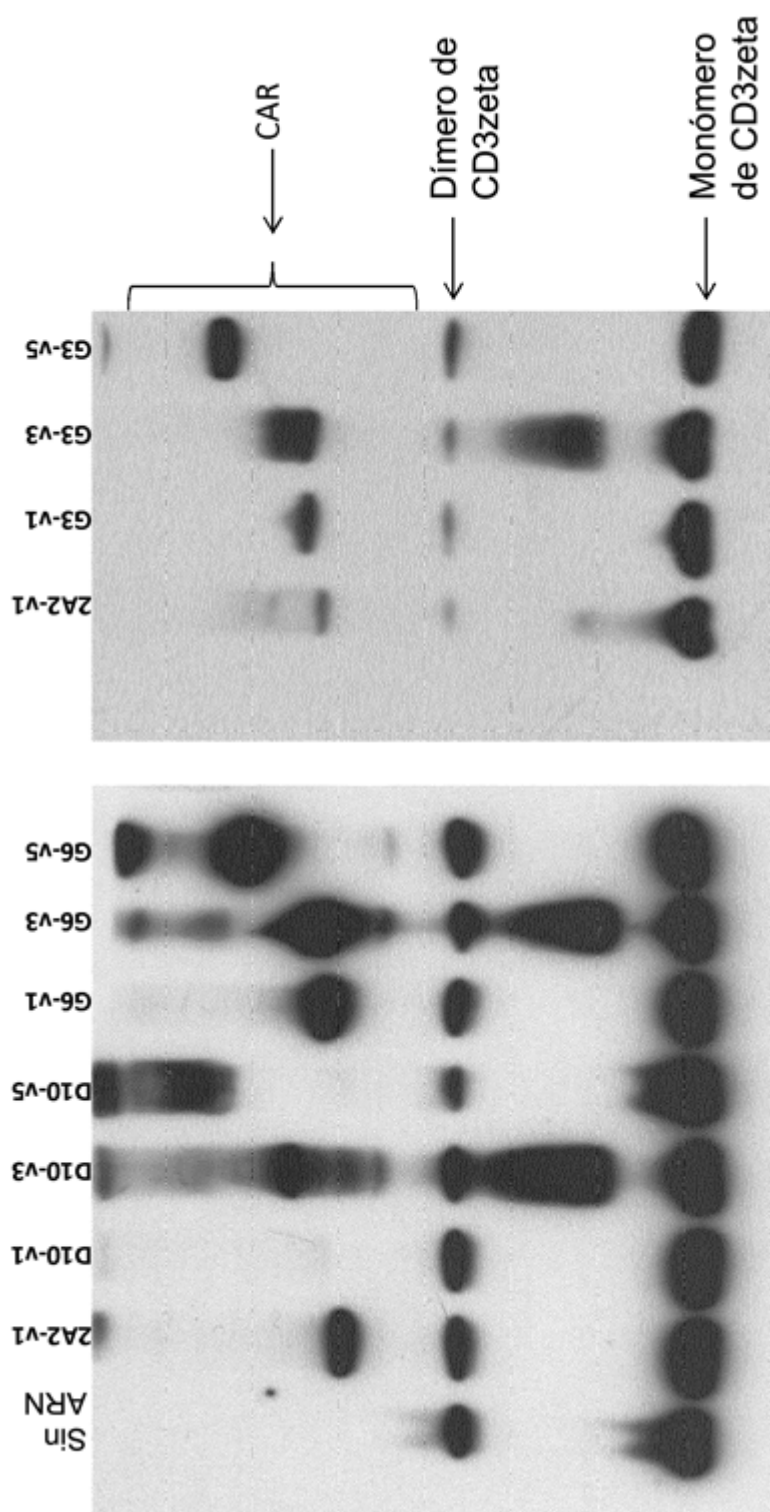


Figura 7A

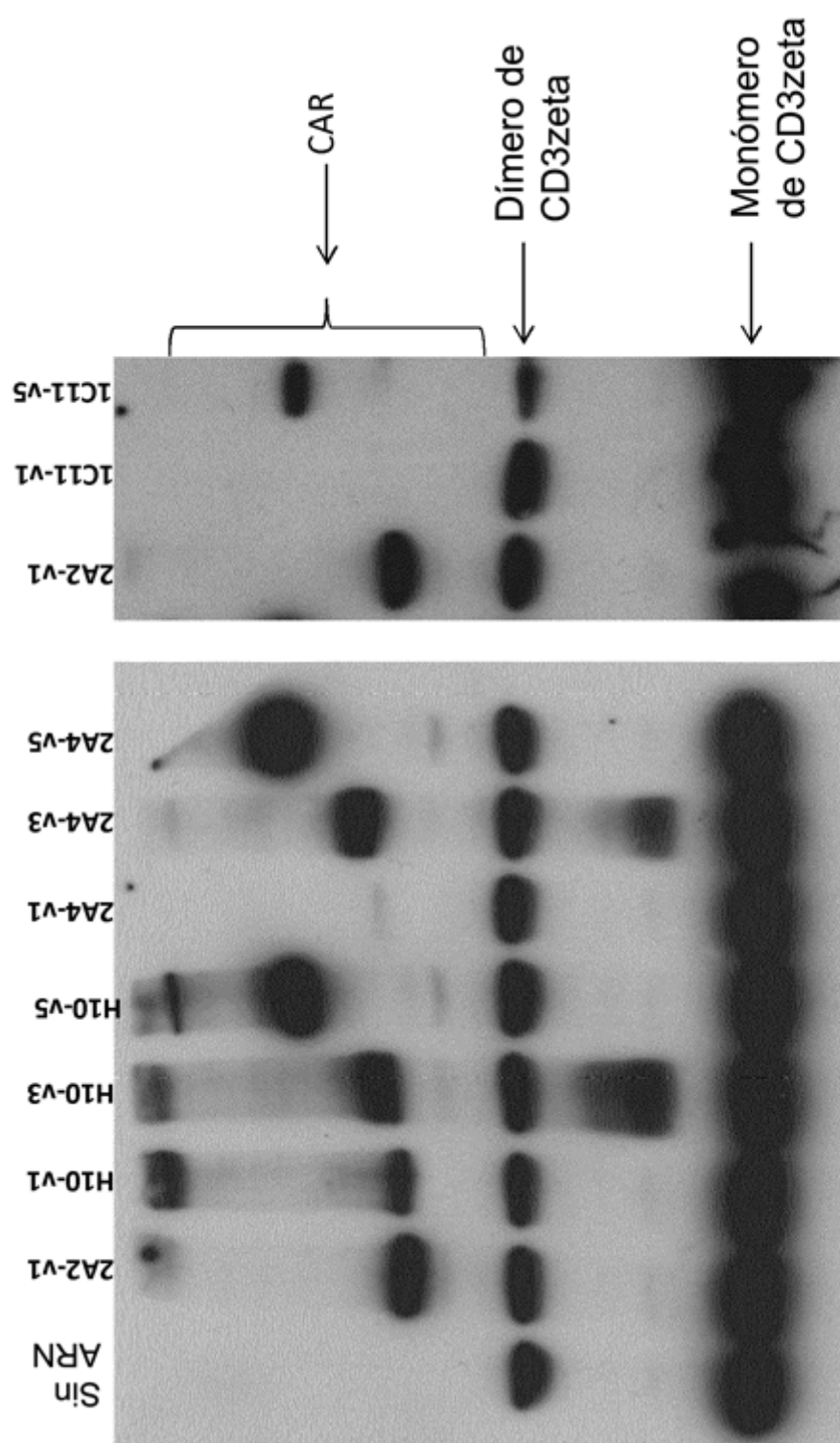
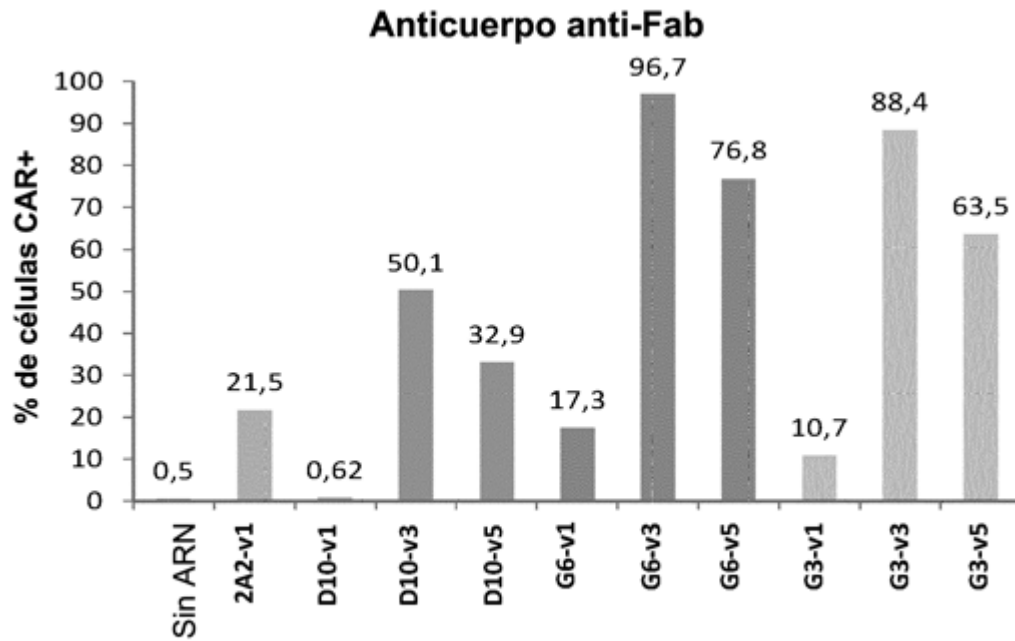


Figura 7B

A



B

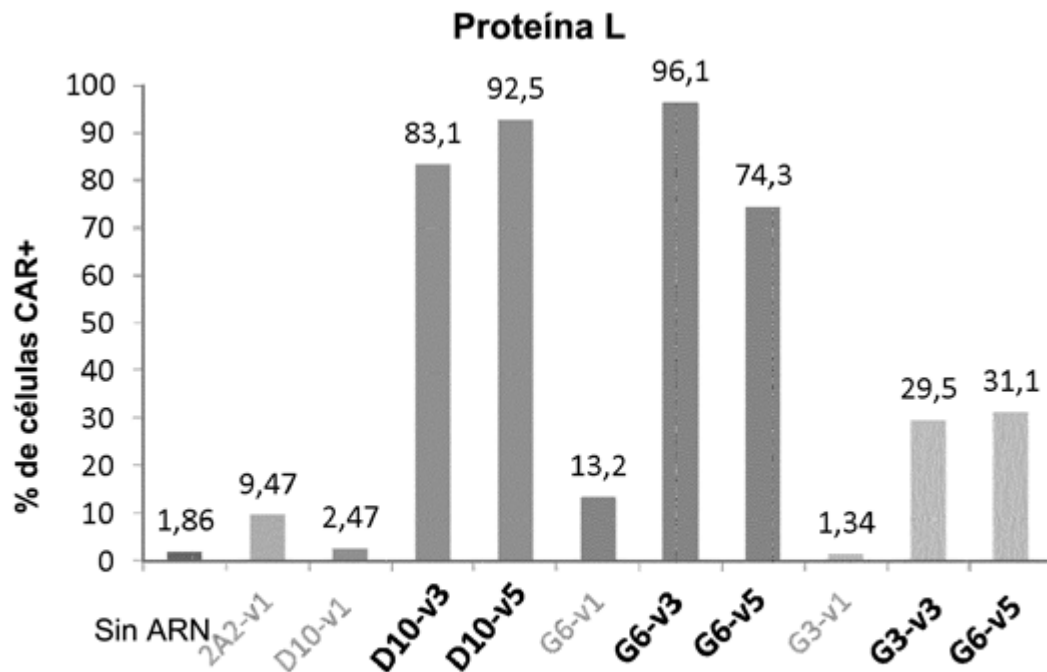
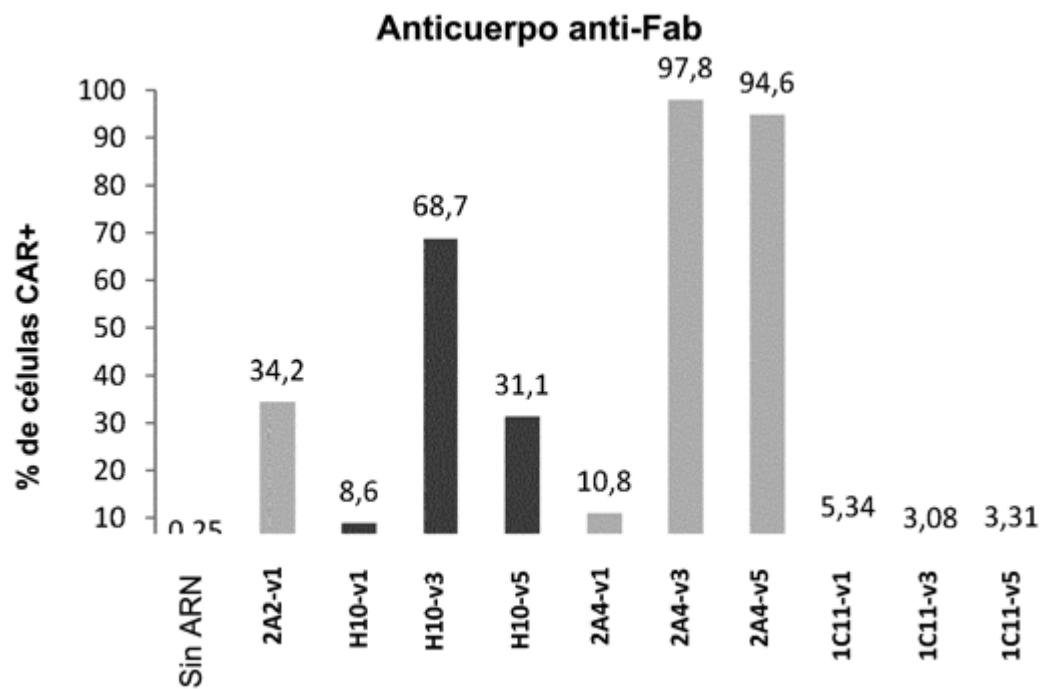


Figura 8A

A



B

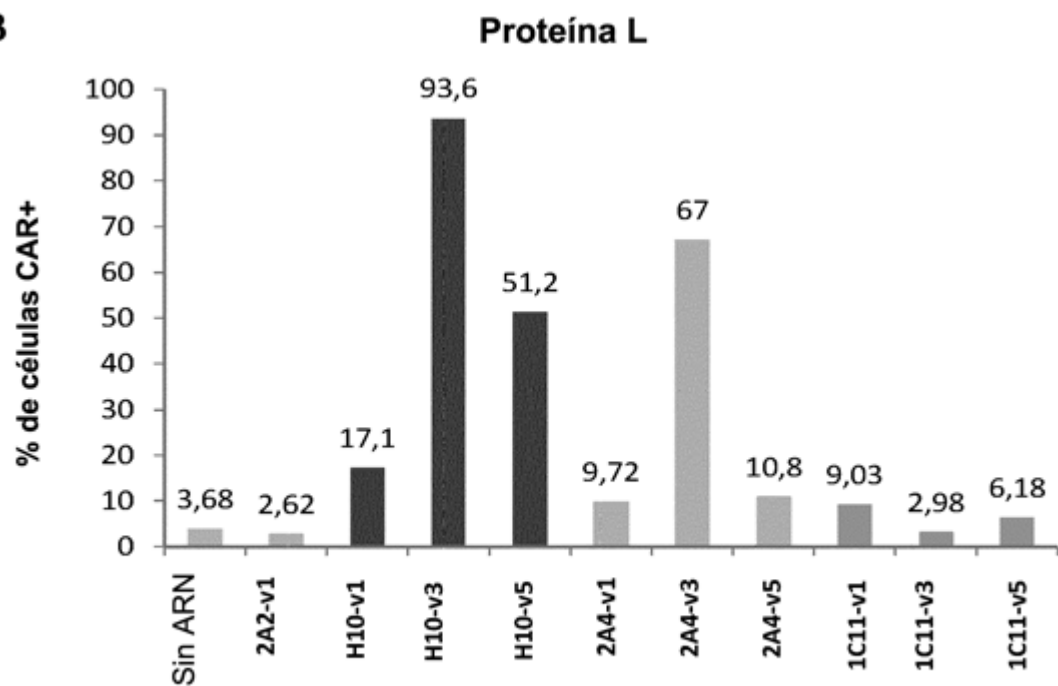


Figura 8B

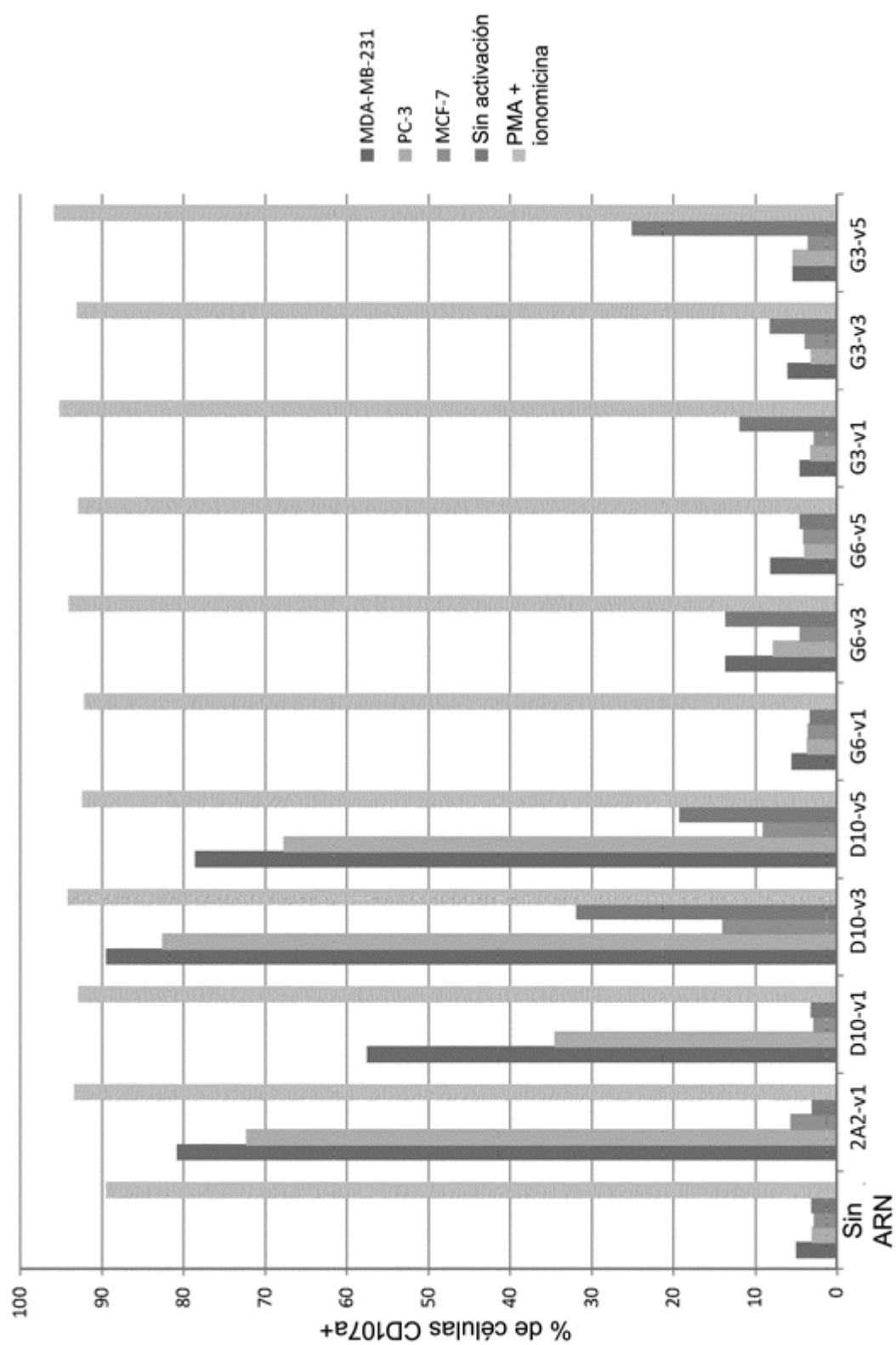


Figura 9A

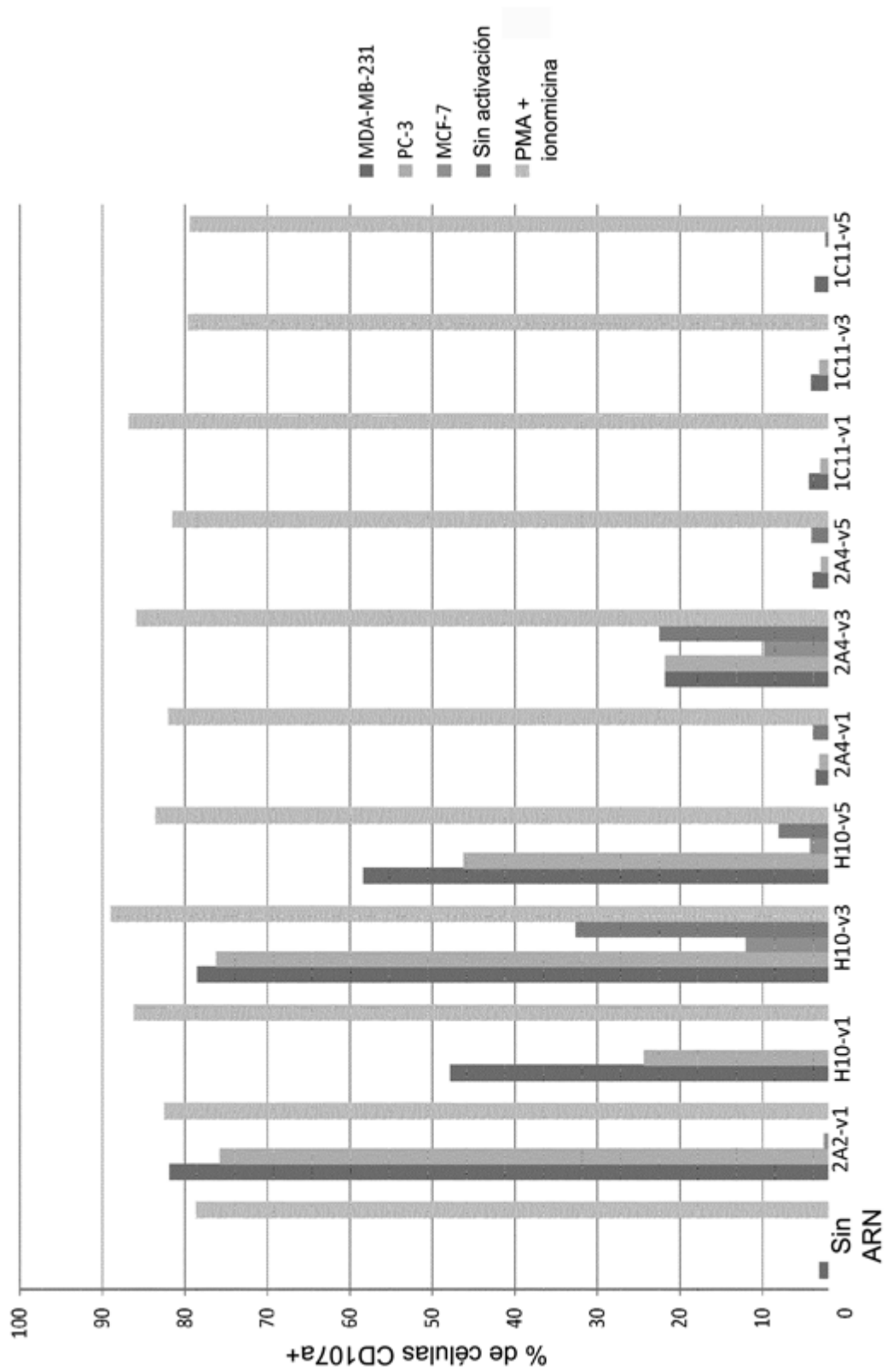


Figura 9B

Proteína L

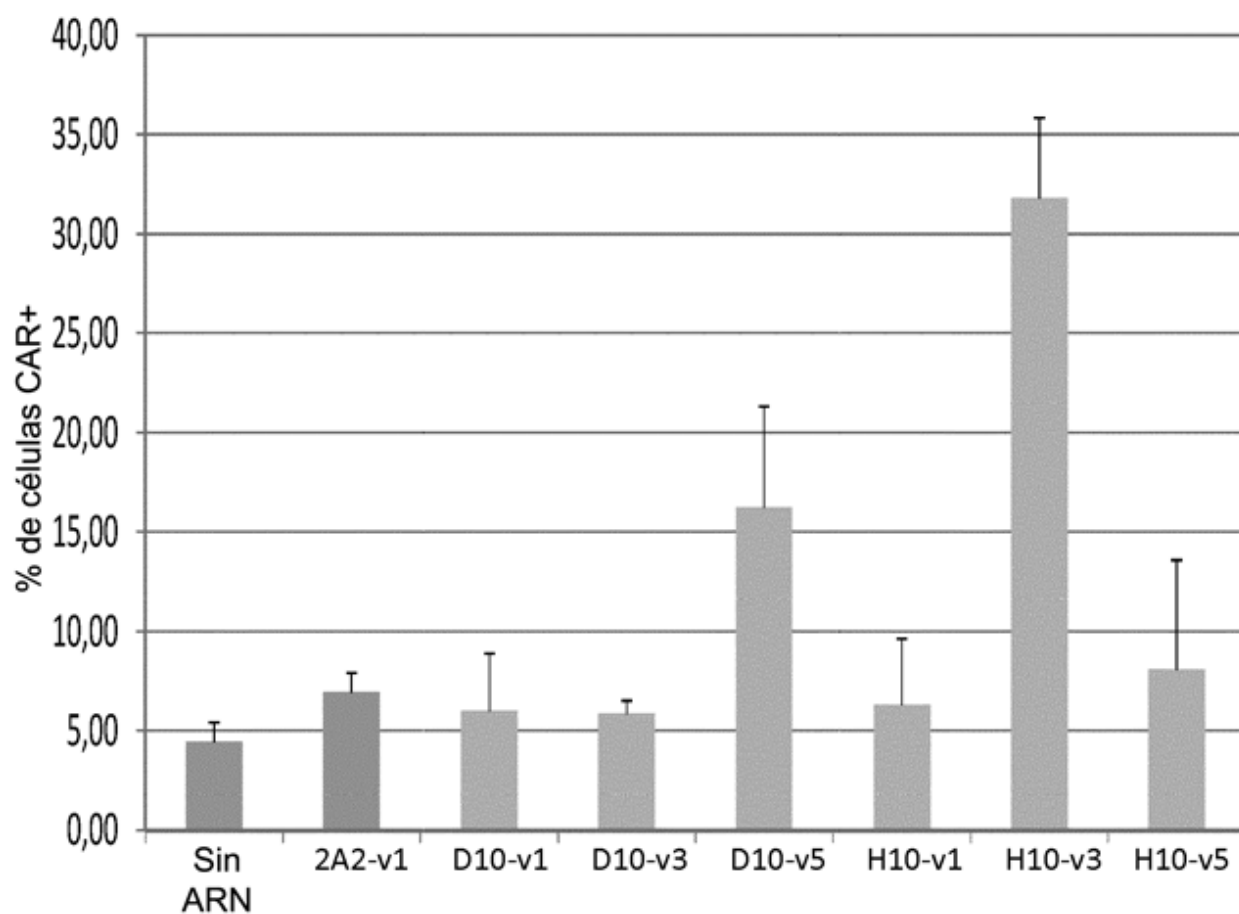


Figura 10

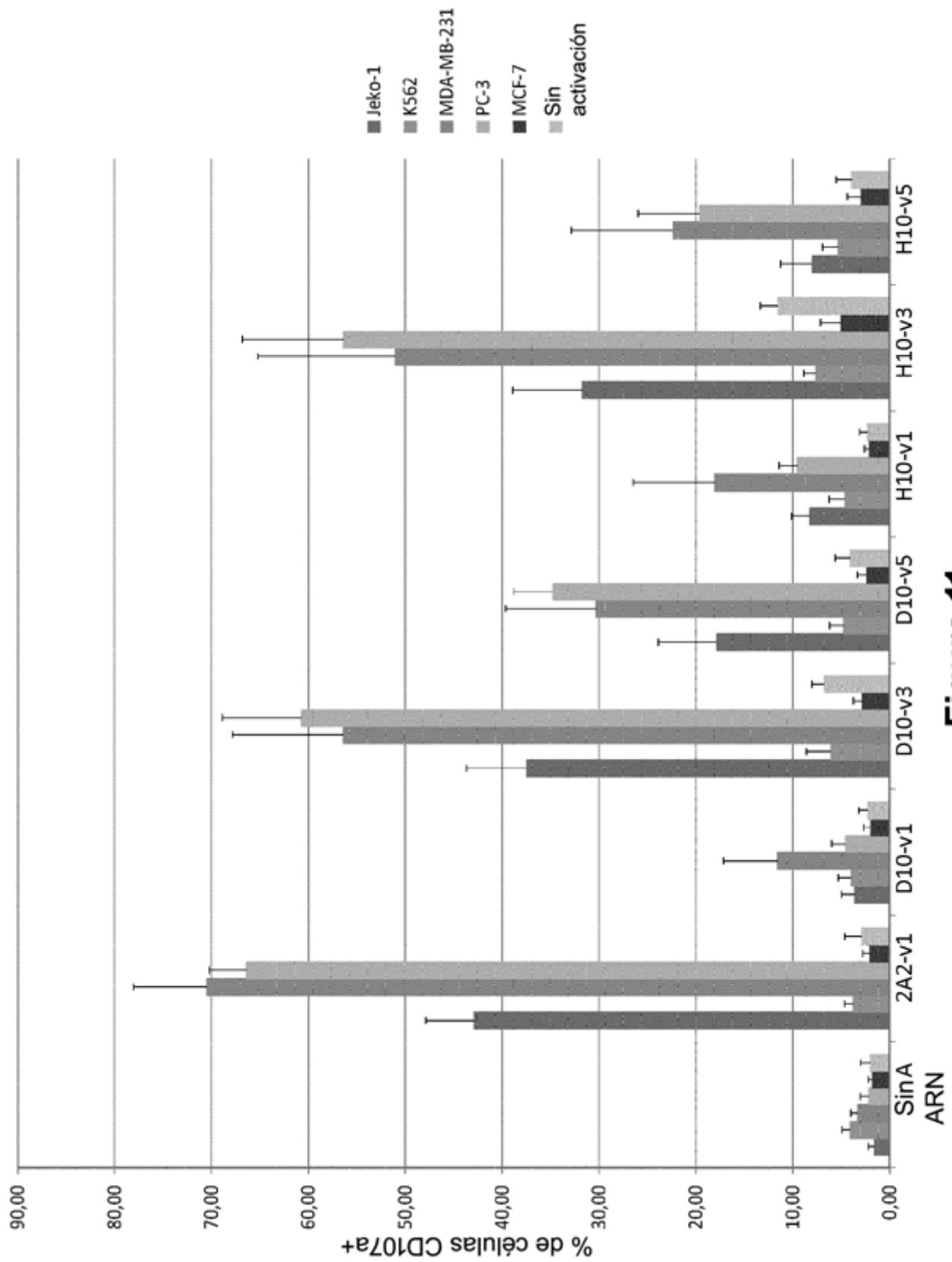


Figura 11

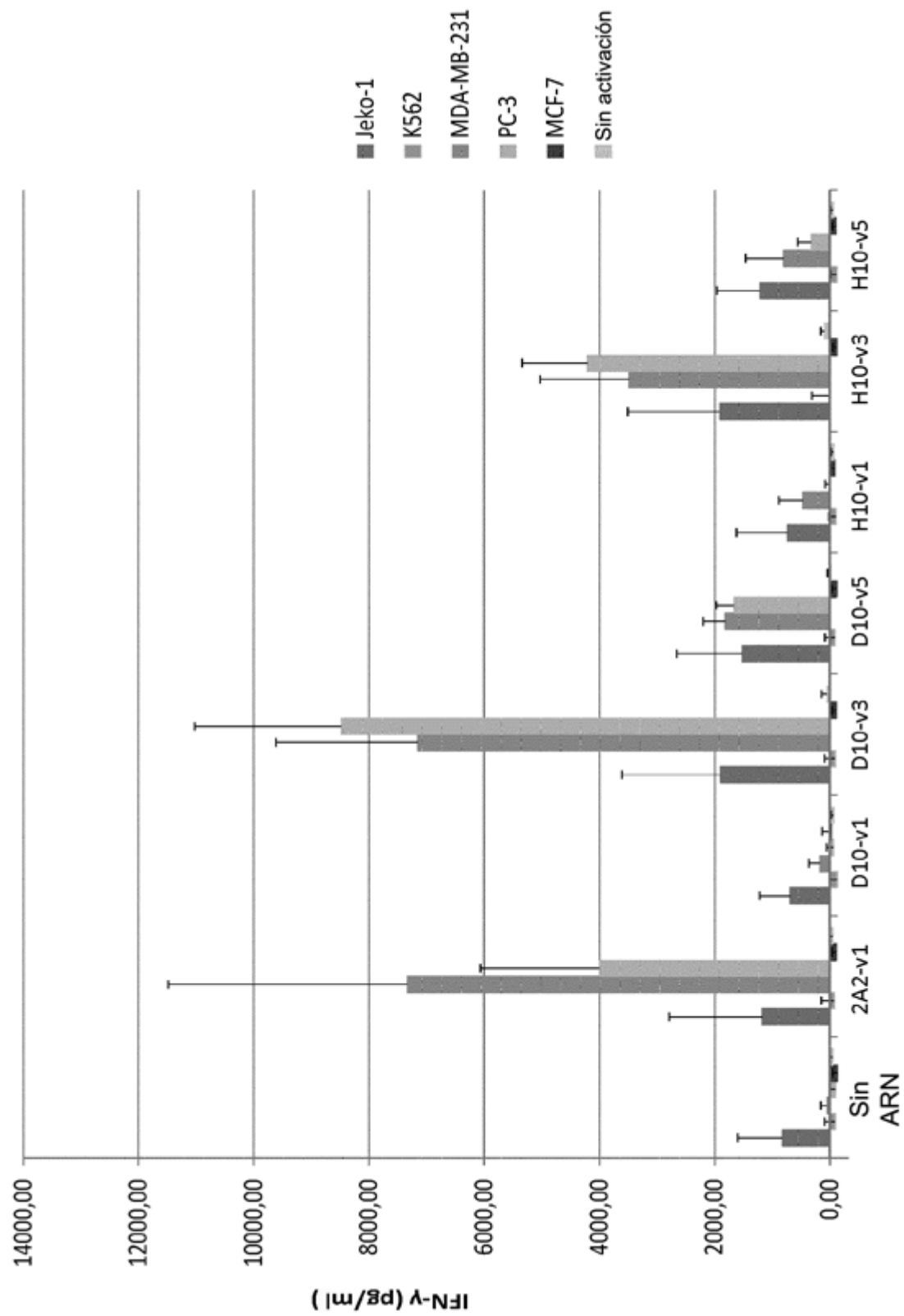


Figura 12

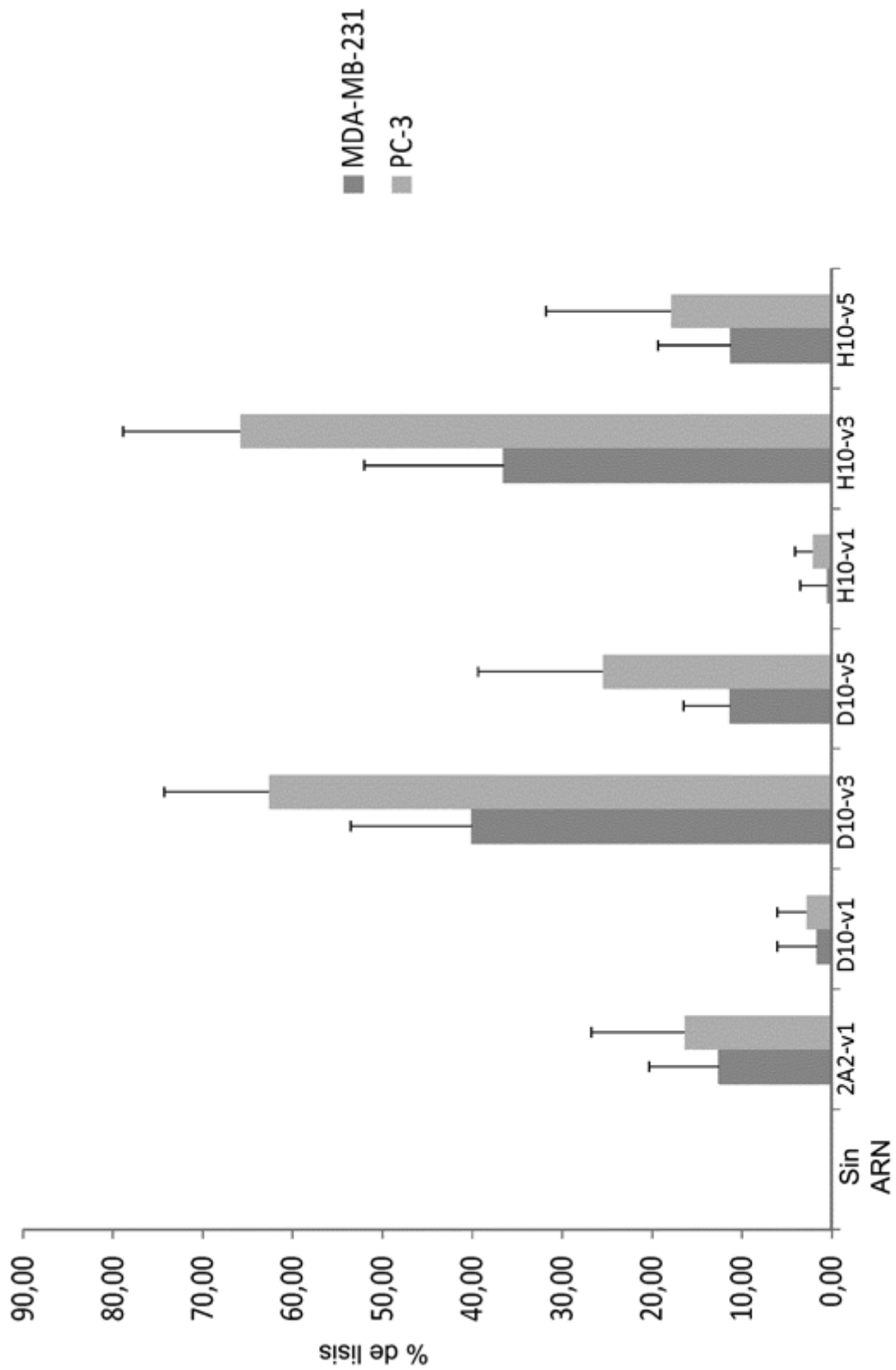


Figura 13

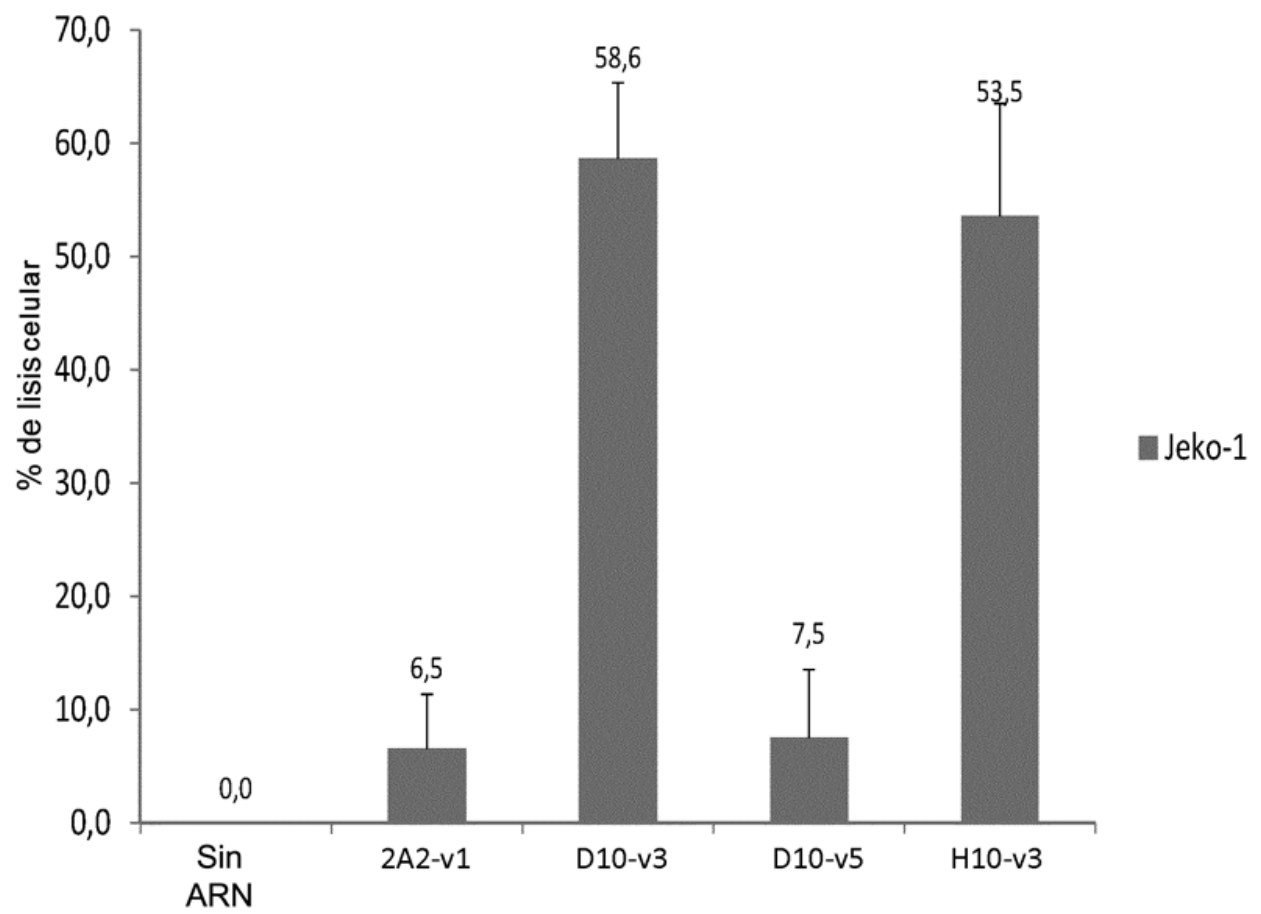


Figura 14

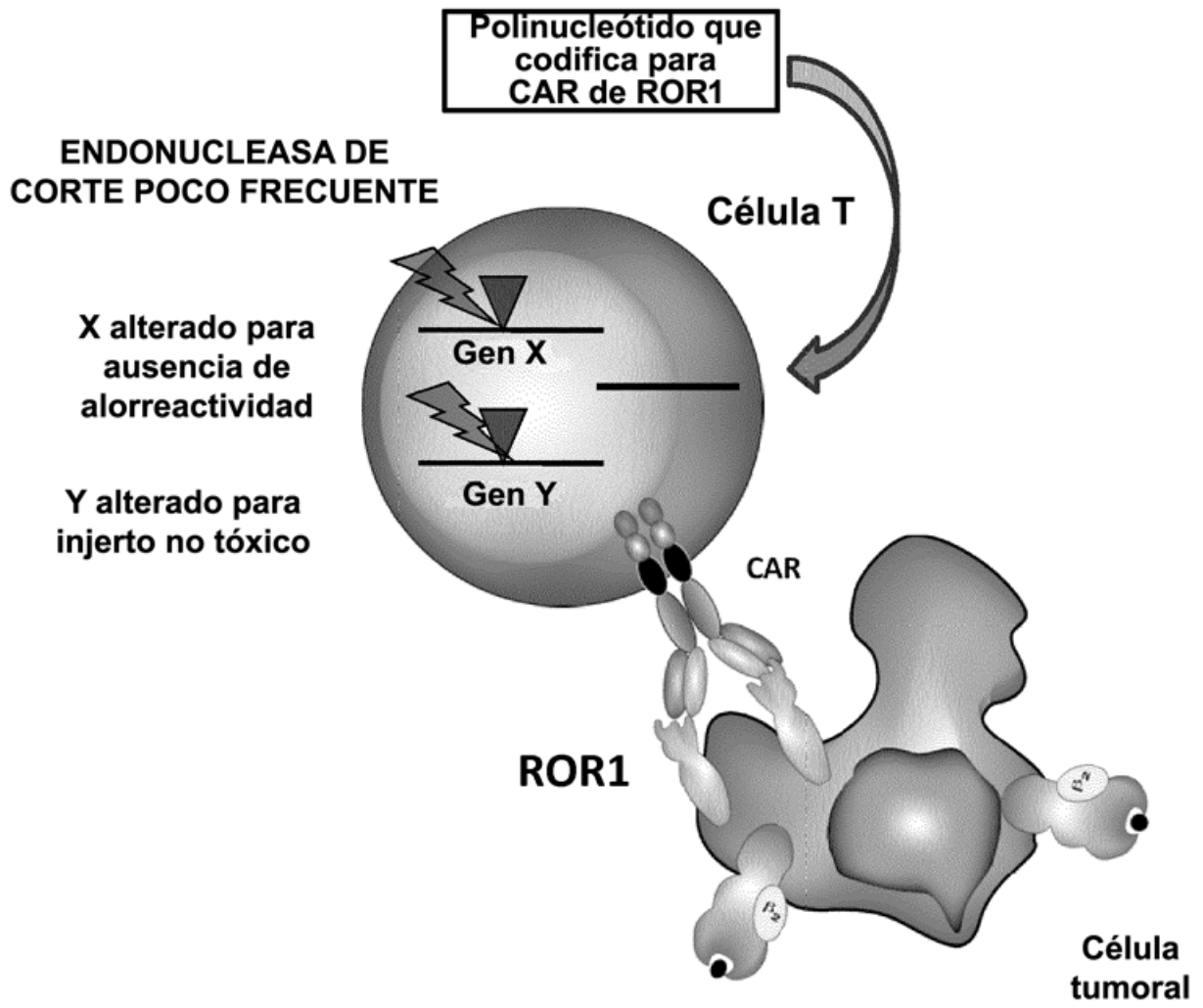


Figura 15