

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 842 212**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2016 PCT/EP2016/051469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120218**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2016 E 16703450 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020 EP 3250606**

54 Título: **Receptores de antígenos quiméricos monocatenarios específicos anti-CLL1 (scCAR) para inmunoterapia contra el cáncer**

30 Prioridad:

**26.01.2015 DK 201570044**

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

**13.07.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SMITH, JULIANNE;  
VALTON, JULIEN;  
JUILLERAT, ALEXANDRE;  
DUCHATEAU, PHILIPPE;  
SASU, BARBRA JOHNSON y  
RAJPAL, ARVIND**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 842 212 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 antígenos quiméricos monocatenarios específicos anti-CLL1 (scCAR) para inmunoterapia contra el cáncer

5

**Campo de la invención**

Se ha identificado que la molécula 1 similar a lectina de tipo C (CLL1) se sobreexpresa con frecuencia en la mayoría de las células madre (LSC) de leucemia mieloide aguda (AML), en comparación con las células madre hematopoyéticas normales u otros tipos de células. La presente invención se refiere a receptores de antígenos quiméricos (CAR anti-CLL1), que son proteínas quiméricas recombinantes, capaces de redirigir la especificidad y la reactividad de las células inmunes hacia el antígeno de membrana seleccionado CLL1. Estos CAR anti-CLL1 comprenden una unión a ligando extracelular, que comprende un scFV, que comprende el fragmento variable pesado (V<sub>H</sub>) y ligero (V<sub>L</sub>) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana, un dominio de señalización citoplasmático, y un dominio coestimulador. Las células inmunes genomanipuladas dotadas de dichos CAR confieren inmunidad adoptiva contra células positivas para CLL1 como parte de diversas terapias celulares para tratar el cáncer, en particular los cánceres hematológicos, con mayor eficacia.

**Antecedentes de la invención**

La inmunoterapia adoptiva, que implica la transferencia de linfocitos T específicos de antígeno generados *ex vivo*, es una estrategia prometedora para tratar infecciones víricas y cáncer. Los linfocitos T usados para inmunoterapia adoptiva pueden generarse mediante expansión de linfocitos T específicos de antígeno o redirección de linfocitos T mediante genomanipulación (Park, Rosenberg *et al.* 2011). La transferencia de linfocitos T específicos de antígeno vírico es un procedimiento bien establecido usado para el tratamiento de infecciones víricas asociadas con trasplante y tumores malignos relacionados con virus poco habituales. De forma similar, se ha mostrado que el aislamiento y transferencia de linfocitos T específicos de tumor tienen éxito en el tratamiento del melanoma.

Se han generado con éxito nuevas especificidades en los linfocitos T mediante la transferencia genética de receptores de linfocitos T transgénicos o receptores de antígenos quiméricos (scCAR) (Jena, Dotti *et al.* 2010). Los scCAR 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 scCAR consiste en un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo monocatenario (scFv), que comprende los fragmentos ligeros y variables de un anticuerpo monoclonal unidos por un enlazador flexible. También se han usado con éxito restos de unión basados en dominios de receptores o ligandos. Los dominios de señalización para scCAR de primera generación proceden de la región citoplasmática del CD3zeta o las cadenas gamma de receptores Fc. Se ha mostrado que los scCAR de primera generación redirigen con éxito la citotoxicidad de linfocitos T, sin embargo, no lograron proporcionar una expansión prolongada ni actividad antitumoral *in vivo*. Se han añadido dominios de señalización de moléculas coestimuladoras que incluyen CD28, OX-40 (CD134) y 4-1BB (CD137) en solitario (segunda generación) o en combinación (tercera generación) para mejorar la supervivencia y aumentar la proliferación de linfocitos T modificados con scCAR. Los scCAR han permitido con éxito que los linfocitos T se redirijan contra los antígenos expresados en la superficie de las células tumorales de diversas neoplasias, incluidos los linfomas y los tumores sólidos (Jena, Dotti *et al.* 2010).

Por otra parte, los tratamientos de inducción para la leucemia mieloide aguda (AML) se han mantenido prácticamente sin cambios durante casi 50 años y la AML sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico. La AML es una enfermedad caracterizada por la rápida proliferación de células mieloides inmaduras en la médula ósea dando como resultado una hematopoyesis disfuncional. Aunque la quimioterapia de inducción estándar puede inducir remisiones completas, muchos pacientes eventualmente tienen recidivas y sucumben a la enfermedad, lo que exige el desarrollo de nuevas terapias para la AML. Los avances recientes en la inmunofenotipificación de las células de la AML han revelado varios antígenos de superficie celular asociados con la AML que pueden actuar como dianas para terapias futuras.

Entre otros, CLL1 (molécula 1 similar a lectina de tipo C) parece ser una diana de antígeno tumoral interesante, ya que se expresa mediante blastos leucémicos en el momento del diagnóstico del 85-92 % de los pacientes con AML analizados. Es un miembro de 75 kDa de la familia de moléculas de receptores similares a lectina de tipo C del grupo V. Las moléculas del grupo V tienen un dominio similar a lectina que se une a ligandos diferentes de azúcar. CLL1 es una glucoproteína transmembrana de 265 aminoácidos de tipo II (base de datos Uniprot: Q5QGZ9 para la proteína humana codificada por el gen n.º 160364 en la base de datos "Entrez Gene") que contiene un dominio extracelular de 200 AA. CLL1 también se conoce en la bibliografía y las bases de datos como MICL, CLEC12 y KLRL1.

65

Bakker *et al.*, 2004 han demostrado que el antígeno CLL1 está asociado con células madre de AML. Al igual que algunos otros antígenos (tal como CD33), CLL1 es una proteína de superficie celular que se expresa específicamente en la mayoría de las células madre linfoides neoplásicas (AML LSC), mientras que no se expresa en HSC normales (Van Rhenen *et al.*, 2007). Por otra parte, se reveló que CLL1 es un marcador de diagnóstico en la AML (Larsen *et al.*, 2012). Los anticuerpos anti-CLL-1 permiten tanto la detección de células madre específicas de AML y posiblemente el direccionamiento de antígenos como distinguir las células neoplásicas de las células madre normales tanto en el momento del diagnóstico como en la remisión (van Rhenen *et al.*, 2007). Sin embargo, hasta la fecha no se ha informado que ninguno de estos anticuerpos se haya probado en ensayos clínicos como anticuerpos terapéuticos.

Se han utilizado a menudo anticuerpos monoclonales para tratar linfomas, pero su uso en leucemias ha sido más limitado. Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) es un anticuerpo monoclonal con un veneno celular adherido. Anteriormente aprobado para tratar la AML en pacientes mayores, se retiró del mercado después de que los estudios encontraran cierta toxicidad asociada con el producto (comunicado de prensa del 10 de diciembre de 2010 en PMLIVE "ASH: Pfizer eyes re-launch of Mylotarg"). Otros anticuerpos terapéuticos monoclonales han mostrado efectos adversos durante la última década (Klastersky, J. (2006) "Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics" *Current Opinion in Oncology*. 18(4):316-320)

En la publicación de Zhang *et al.* (2011), se han descrito nanopartículas micelares decoradas covalentemente con péptidos dirigidos a CLL1 para la administración de fármacos dirigida (daunorrubicina); estas "nanomicelas dirigidas" transportan la carga de fármaco al interior de las células que expresan CLL1 y a las LSC aisladas de especímenes clínicos *in vitro*. Se demostró que las nanomicelas dirigidas a CLL1 tenían el potencial de utilizarse para la administración de fármacos dirigida a las células madre de la leucemia. Sin embargo, no se pudieron atribuir efectos terapéuticos al péptido dirigido a CCL-1 *per se*.

En vista de lo anterior, los inventores han seguido un nuevo enfoque para dirigirse a CCL1 usando células inmunes dotadas de receptores de antígenos quiméricos específicos basados en anticuerpos monoclonales anti-CLL1, que redirigen la especificidad de las células inmunes hacia células positivas para CLL1.

Las células inmunes genomanipuladas que obtuvieron mediante este enfoque han demostrado su eficacia para eliminar las células neoplásicas positivas para CLL1. En particular, han parecido ser particularmente útiles en el contexto de la producción de células inmunes genomanipuladas negativas para TCR alogénicas, lo que permite una reducción de los efectos secundarios, tal como GvHD.

Por lo tanto, la presente invención abre el camino al tratamiento de pacientes afectados con una afección caracterizada por una sobreabundancia de células que expresan CLL1 usando inmunoterapia adoptiva. Aún más, la presente invención proporciona células inmunes alogénicas genomanipuladas que pueden usarse como productos terapéuticos alogénicos "disponibles libremente". Como una ventaja adicional de la invención, las células genomanipuladas positivas para CAR pueden hacerse compatibles (es decir, resistentes) con quimioterapia o tratamientos de inmunodepleción, permitiendo de este modo efectos sinérgicos entre la quimioterapia y la inmunoterapia.

### Sumario de la invención

Los inventores han generado un scCAR monocatenario específico de CLL1 que tiene un diseño diferente y que comprende diferentes scFV derivados de anticuerpos específicos anti-CLL1.

En particular, los inventores han desarrollado CAR monocatenario (scCAR) específico anti-CLL1 que comprende cadenas VL y VL derivadas de anticuerpos M26 y M2, con diferentes arquitecturas e identificaron construcciones de scCAR altamente específicas y muy selectivas que se unen a células que expresan CLL1 y destruyen selectivamente las células cancerosas que expresan CLL1.

Después de la activación no específica *in vitro* (por ejemplo, con perlas recubiertas con anti CD3/CD28 e IL2 recombinante), los linfocitos T primarios de los donantes se han transformado con polinucleótidos que expresan estos scCAR utilizando transducción viral. En determinados casos, los linfocitos T se genomanipularon adicionalmente para crear linfocitos T menos o no alorreactivos, más especialmente mediante la interrupción de un componente de TCR (receptores de linfocitos T  $\alpha\beta$ ) para prevenir la reacción de injerto contra huésped.

Los linfocitos T se genomanipularon además para crear linfocitos T resistentes a fármacos contra el cáncer, para usarse en combinación con dichos fármacos contra el cáncer convencionales.

Los linfocitos T genomanipulados resultantes mostraron reactividad *in vitro* contra células positivas para CLL1 en diversos grados, lo que demuestra que los scCAR de la presente invención contribuyen a la activación dependiente de antígeno, y también a la proliferación de los linfocitos T, haciéndolos útiles para la inmunoterapia.

Los linfocitos T genomanipulados resultantes mostraron reactividad *in vivo* contra células positivas para CLL1 y reducen significativamente el número de células cancerosas *in vivo*.

Los linfocitos T genomanipulados de la invención están diseñados para mostrar reactividad *in vivo* contra células positivas para CLL1, se pueden usar en concomitancia con fármacos contra el cáncer y se toleran bien. En una realización particular, los linfocitos T genomanipulados de la invención siguen siendo eficaces incluso después de varias administraciones, lo que hace que sean útiles para la inmunoterapia como primer tratamiento (inducción), como tratamiento de consolidación, como tratamiento en combinación con la quimioterapia contra el cáncer convencional. Los polipéptidos y secuencias de polinucleótidos que codifican los CAR de la presente invención se detallan en la presente memoria descriptiva.

Las células inmunes genomanipuladas de la presente invención son particularmente útiles para aplicaciones terapéuticas tales como tratamientos de la leucemia mieloide aguda (AML).

### Breve descripción de las figuras

**Figura 1:** Representación esquemática de una célula inmune genomanipulada de acuerdo con la invención. La célula inmune genomanipulada que se presenta en esta figura es un linfocito T transducido con un vector retroviral que codifica CLL1-scCAR. Este linfocito T se genomanipuló además para permitir un injerto mejor y más seguro en el paciente, que es opcional dentro del marco de la presente invención. El gen X puede ser, por ejemplo, un gen que expresa un componente de TCR (TCRalfa o TCRbeta), Y puede ser un gen involucrado en la sensibilidad de los linfocitos T a fármacos inmunosupresores como CD52 (con respecto a Campath) o HPRT (con respecto a 6-tioguanina).

**Figura 2:** Representación esquemática de las diferentes Arquitecturas de scCAR (V1 a V6) de la invención (scCAR anti-CLL1) con los componentes presentados en la Tabla 1 a continuación.

**Figura 3A y figura 3B:** Representación esquemática de CAR específicos de CLL1 ilustrativos de acuerdo con la invención que implican diferentes etiquetados de epítipo de mAb para el agotamiento de linfocitos T, especialmente mimótopo(s) CD20, que están diseñados para mitigar los posibles efectos secundarios asociados con la inyección de células positivas para CAR.

(A) Prototipo de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la presente invención que no implica una secuencia de etiquetado de epítipo para clasificar o agotar células: V1 y v2 representan la cadena VH o VL respectivamente de un anticuerpo que se une a CLL1, TM: dominio transmembrana, L: enlazador, TM: Dominio transmembrana (preferentemente dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ ), 4-1BB: dominio coestimulador intracelular, CD3 ITAM: dominio de activación.

(B) Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención que incluyen además al menos un epítipo insertado en el dominio de unión a ligando extracelular del CAR, en las que dicho epítipo se inserta entre las cadenas VH y VL; estando dicho epítipo bordeado por diferentes enlazadores;

(C): Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan dos epítopos en el dominio de unión a ligando extracelular del CAR, uno se inserta entre el extremo N-terminal del CAR y la cadena VH, estando dicho epítipo bordeado por al menos uno o dos enlazadores; el segundo epítipo se inserta entre las cadenas VH y VL, estando dicho 2<sup>o</sup> epítipo también delimitado por al menos uno o dos enlazadores. Las arquitecturas ilustradas en el presente documento difieren por los enlazadores usados que bordean el 2<sup>o</sup> epítipo.

(D): Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan dos epítopos en el dominio de unión a ligando extracelular del CAR, uno se inserta entre las cadenas VH y VL; el otro epítipo se inserta entre la cadena VL y la bisagra, estando cada uno de dichos epítopos también bordeado por al menos uno o dos enlazadores. Las arquitecturas ilustradas en el presente documento difieren por los enlazadores usados que bordean el 1<sup>er</sup> epítipo.

(E): Arquitectura de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan dos epítopos en el dominio extracelular del CAR, uno se inserta entre el extremo N-terminal del CAR y la cadena VH, estando dicho epítipo bordeado por al menos uno o dos enlazadores; el segundo epítipo se inserta entre la cadena VL y la bisagra, estando dicho 2<sup>o</sup> epítipo también rodeado por dichos enlazadores.

(F): Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan tres epítopos en el dominio extracelular del CAR, uno se inserta entre el extremo N-terminal del CAR y la cadena VH, estando dicho epítipo bordeado por al menos uno o dos enlazadores; el segundo epítipo se inserta entre las cadenas VH y VL, estando dicho epítipo también bordeado por dichos enlazadores, y estando el tercer epítipo insertado entre la cadena VL y la bisagra. Estas dos arquitecturas se diferencian por los enlazadores utilizados que bordean el 2<sup>o</sup> epítipo.

(G): Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan al menos dos

epítomos (preferentemente epítomos CD20) en el dominio de unión a ligando extracelular entre la bisagra y las cadenas VH y VL anti-CLL1. En la tercera arquitectura ilustrativa, se incluye un epítomo CD34 entre dos epítomos CD20. Se pueden considerar arquitecturas adicionales donde CD34 reemplaza cualquier otro epítomo CD20 anterior.

5

(H): Arquitecturas de CAR específico de CLL1 de acuerdo con la invención, donde se insertan al menos dos epítomos en el extremo del dominio de unión a ligando extracelular.

**Tabla 1:** Secuencia de los diferentes componentes de scCAR con excepción de los scFv

<b>Dominios funcionales</b>	<b>SEQ ID N.º</b>	<b>Secuencia de aminoácidos en bruto</b>
Péptido señal CD8α	SEQ ID NO.1	MALPVTALLLPLALLLHAARP
Péptido señal alternativo	SEQ ID NO.2	METDTLLLWVLLWVPGSTG
Bisagra RIIIα	SEQ ID NO.3	GLAVSTISSFFPPGYQ
Bisagra CD8α	SEQ ID NO.4	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
Bisagra IgG1	SEQ ID NO.5	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Dominio transmembrana de CD8α	SEQ ID NO.6	IYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
Dominio transmembrana de 41BB	SEQ ID NO.7	IISFFLALTSTALLFLFLLRFSVV
Dominio intracelular de 41BB	SEQ ID NO.8	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
Dominio intracelular de CD3ζ	SEQ ID NO.9	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYVDLDRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
Enlazador	SEQ ID NO.10	GGGSGGGSGGGGS

10

**Tabla 2:** Secuencia de regiones variables de cadenas VH y VL anti-CLL1 ilustrativas y sus respectivas CDR

<b>Secuencias ScFv</b>	<b>SEQ ID N.º</b>	<b>Secuencia de aminoácidos en bruto</b>
Región de cadena pesada variable SC02-357	SEQ ID NO.11	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYSS SGGFFDYWGQGLTVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.119	GSISSSNWWS
CDR2	SEQ ID NO.120	WIGEIYHSGSPDY
CDR3	SEQ ID NO.121	KVSTGGFFDY
Región de cadena pesada variable SC02-378	SEQ ID NO.12	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCA RSSSGGFFDYWGQGLTVTVSS

ES 2 842 212 T3

(continuación)

<b>Secuencias ScFv</b>	<b>SEQ ID N.º</b>	<b>Secuencia de aminoácidos en bruto</b>
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.122 SEQ ID NO.123 SEQ ID NO.124	GSISSSNWWS WIGEIYHSGSPNY RSSSGGFFDY
Región variable de cadena pesada SC02-161	SEQ ID NO.13	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVGSGSISSSNWWVVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSPNYPNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RQTTAGSFDYWGQGTLLVTVSS
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.125 SEQ ID NO.126 SEQ ID NO.127	GSISSSNWWS WIGEIYHSGSPNY RQTTAGSFDY
Región variable de cadena ligera SC02-357 y SC02-378 y SC02-161	SEQ ID NO.14	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFG QGTKVEIK
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.128 SEQ ID NO.129 SEQ ID NO.130	QSISYLN LLIYAASSLQS QQSYSTPP
Región variable de cadena pesada M26	SEQ ID NO.15	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLE WIGFINPYNDGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYY CTRDDGYYGYAMDYWGQGTSTVTVSS
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.131 SEQ ID NO.132 SEQ ID NO.133	GYTFTSYFIH WIGFINPYNDGSKY TRDDGYYGYAMDY
Región variable de cadena ligera M26	SEQ ID NO.16	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQQKPDGTIKRLIY AASTLDSGVPKRFSGNRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYAIYPYPTFG GGTKLEIKR
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.134 SEQ ID NO.135 SEQ ID NO.136	QELSGYLS RLIYAASTLDS LQYAIYPY
Región variable de cadena pesada M31	SEQ ID NO.17	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLE WIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSSTSSSTAYMELNSLTSEDSAVYF CARPIYFDNDYFDYWGQGTLLKVVSS
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.137 SEQ ID NO.138 SEQ ID NO.139	GYTFTSYVMH WIGYINPYNDGTY ARPIYFDNDY
Región variable de cadena ligera M31	SEQ ID NO.18	TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEVDSYGNSFMHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQNN YDPWTFGGGKLEIK
CDR1 CDR2 CDR3	SEQ ID NO.140 SEQ ID NO.141 SEQ ID NO.142	ESVDSYGNSFMH LLIYLASNLES QQNNYDPW

ES 2 842 212 T3

(continuación)

<b>Secuencias ScFv</b>	<b>SEQ ID N.º</b>	<b>Secuencia de aminoácidos en bruto</b>
Región variable de cadena pesada G4	SEQ ID NO.19	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHEKNLE WIGPINPYNDGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLTSDDPAVYY CARTDDYDDYTMDYWGQGTSVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.143	QQNNYDPW
CDR2	SEQ ID NO.144	WIGPINPYNDGTIY
CDR3	SEQ ID NO.145	ARTDDYDDYTMDY
Región variable de cadena ligera G4	SEQ ID NO.20	EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTF GGGKLEIK
CDR1	SEQ ID NO.146	HDISNYLN
CDR2	SEQ ID NO.147	LLIYYTSRLHS
CDR3	SEQ ID NO.148	QQGKTLW
Región variable de cadena pesada M22	SEQ ID NO.21	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHVVKQRPQGGL EWIGNIDPSDTETHYNNQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCAIYYGNPSYYAMDYWGQGTSVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.149	GYTFTRYWMH
CDR2	SEQ ID NO.150	WIGNIDPSDTETHY
CDR3	SEQ ID NO.151	AIYYGNPSYYAMDY
Región variable de cadena ligera M22	SEQ ID NO.22	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQNLLNSGNQKKYLNWYQQKP GQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYFCQ NDYSYPFTFGAGTKLELK
CDR1	SEQ ID NO.152	QNLLNSGNQKKYLN
CDR2	SEQ ID NO.153	LLIYWASTRES
CDR3	SEQ ID NO.154	QNDYSYPF
Región variable de cadena pesada M29	SEQ ID NO.23	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYVWVKQKPGQGGL WIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYY CARYDYDYFDYWGQGTTLTVSS
CDR1	SEQ ID NO.155	GYIFTSYVMY
CDR2	SEQ ID NO.156	WIGYINPY
CDR3	SEQ ID NO.157	ARYDYDYFDY
Región variable de cadena ligera M29	SEQ ID NO.24	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGRLLIH YTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFISISNLEPEDIATYCYLQYDYLWTFGG GTKLEIK
CDR1	SEQ ID NO.158	QDINKYIA
CDR2	SEQ ID NO.159	LLIHYTSTLQP
CDR3	SEQ ID NO.160	LQYDYLW
Región variable de cadena pesada M2	SEQ ID NO.25	EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYFTSYFMHWVKQKPGQGGL WIGFINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSSEDSAVYY CTRDDGYDYAMDYWGQGTSVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.161	GYFTSYFMH
CDR2	SEQ ID NO.162	WIGFINPYNDGTKY
CDR3	SEQ ID NO.163	TRDDGYDYAMDY

ES 2 842 212 T3

(continuación)

<b>Secuencias ScFv</b>	<b>SEQ ID N.º</b>	<b>Secuencia de aminoácidos en bruto</b>
Región variable de cadena ligera M2	SEQ ID NO.26	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKQKPDGTIKRLIYA ASTLD SGVPERFSGSRSGSDYSLTSSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGG GTKLEIKR
CDR1	SEQ ID NO.164	QEISVYLS
CDR2	SEQ ID NO.165	RLIYAASTLDS
CDR3	SEQ ID NO.166	LQYASYPY
Región variable de cadena pesada M5	SEQ ID NO.27	EVQLQQSGAELVLRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEW IGWIDPEKGDYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCT LTGRFDYWGQGTTTLTVSS
CDR1	SEQ ID NO.167	GFNIKDDYIH
CDR2	SEQ ID NO.168	WIGWIDPEKGDYAS
CDR3	SEQ ID NO.169	TLTGRFDY
Región variable de cadena ligera M5	SEQ ID NO.28	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNNLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTSSVQAEDLAVYYCQQ YYSYRTFGGGTKLEIK
CDR1	SEQ ID NO.170	QSLLYSSNQKNNLA
CDR2	SEQ ID NO.171	LLIYWASTRES
CDR3	SEQ ID NO.172	QQYYSYR
Región variable de cadena pesada G12	SEQ ID NO.29	QVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLQKTPGQGLE WIGVIYPGNGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYF CARVYNWHFDVWGAGTTVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.173	GYTFPSSNIH
CDR2	SEQ ID NO.174	WIGVIYPGNGDTSY
CDR3	SEQ ID NO.175	AIYFVYNWHFDV
Región variable de cadena ligera G12	SEQ ID NO.30	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESDGYGDIFMLWYQQKPGQPP KLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNE DPYTFGGGTKLEIKR
CDR1 CDR2	SEQ ID NO.176 SEQ ID NO.177	ESVDGYGDIFML LLIYFASNLES
CDR3	SEQ ID NO.178	QQNNEDPY
Región variable de cadena pesada 21.26	SEQ ID NO.31	QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPGQGL EWIGMIHPSSGTSYNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAV YYCARDGDYGGTGDYWGQGTTTLTVSS
CDR1	SEQ ID NO.179	GYTFTRYWMH
CDR2	SEQ ID NO.180	MIHPSSGTSYNEKVK
CDR3	SEQ ID NO.181	RDGDYGGTGDY
Región variable de cadena ligera 21.26	SEQ ID NO.32	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIF ATSNLASGVPSRFSGSGSGLTISRVEAEDAATYYCQQWRSRDL TFGAGTKLEL
CDR1	SEQ ID NO.182	RASSINYMHW
CDR2	SEQ ID NO.183	PWIFATSNLAS
CDR3	SEQ ID NO.184	QQWRSRDLT

ES 2 842 212 T3

(continuación)

Secuencias ScFv	SEQ ID N.º	Secuencia de aminoácidos en bruto
Región variable de cadena pesada 1075.7	SEQ ID NO.33	DIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEW MGYISYDGRNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCA KEGDYDVGNYAMDYWGQGTSVTVSS
CDR1	SEQ ID NO.185	GYSITSAYYWN
CDR2	SEQ ID NO.186	YISYDGRNNYNPSLKN
CDR3	SEQ ID NO.187	AKEGDYDVGNYAMDY
Región variable de cadena ligera 1075.7	SEQ ID NO.34	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSNVISSYVHWYQQRSGASPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYSGYP LTFGAGTKLEL
CDR1	SEQ ID NO.188	RASSNVISSYVH
CDR2	SEQ ID NO.189	LWIYSTSNLAS
CDR3	SEQ ID NO.190	QQYSGYPLT

**Tabla 3:** scCAR de estructura V-1

Designación de scCAR	Estructura de scCAR							
	péptido señal	VH	VL	Bisagra RIIIα	Fcε	CD8α TM	41BB-IC	CD3ζ CD
V-1								
V1-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.35)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO.41)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.12	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.47)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.13	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M26 scCAR (SEQ ID NO.53)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.15	SEQ ID NO.16	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M31 scCAR (SEQ ID NO.59)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.17	SEQ ID NO.18	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-G4 scCAR (SEQ ID NO.65)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.19	SEQ ID NO.20	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M22 scCAR (SEQ ID NO.71)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.21	SEQ ID NO.22	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M29 scCAR (SEQ ID NO.77)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.23	SEQ ID NO.24	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M2 scCAR (SEQ ID NO.83)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.25	SEQ ID NO.26	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-M5 scCAR (SEQ ID NO.89)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.27	SEQ ID NO.28	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-G12 scCAR (SEQ ID NO.95)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.29	SEQ ID NO.30	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-21.26 scCAR (SEQ ID NO.101)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.31	SEQ ID NO.32	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V1-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.107)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.33	SEQ ID NO.34	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.6	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	

**Tabla 4:** scCAR de estructura V-2

Designación de scCAR	Estructura de scCAR							
	péptido señal	VH	VL	Bisagra RIIIα	Fcε	41BB-TM	41BB-IC	CD3ζ CD
V-2								
V2-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.36)	SEQ ID NO.1	SEQ ID NO.11	SEQ ID NO.14	SEQ ID NO.3	SEQ ID NO.7	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	

ES 2 842 212 T3

(continuación)

Designación de scCAR	Estructura de scCAR												
V2-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO. 42)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.12	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.48)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.13	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M26 scCAR (SEQ ID NO. 54)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.15	ID	SEQ NO.16	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M31 scCAR (SEQ ID NO. 60)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.17	ID	SEQ NO.18	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-G4 scCAR (SEQ ID NO. 66)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.19	ID	SEQ NO.20	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M22 scCAR (SEQ ID NO.72)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.21	ID	SEQ NO.22	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M29 scCAR (SEQ ID NO.78)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.23	ID	SEQ NO.24	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M2 scCAR (SEQ ID NO.84)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.25	ID	SEQ NO.26	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-M5 scCAR (SEQ ID NO.90)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.27	ID	SEQ NO.28	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-G12 scCAR (SEQ ID NO. 96)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.29	ID	SEQ NO.30	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-21.26 scCAR (SEQ ID NO.102)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.31	ID	SEQ NO.32	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V2-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.108)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.33	ID	SEQ NO.34	ID	SEQ NO.3	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9

**Tabla 5:** scCAR de estructura V-3

Designación de scCAR	Estructura de scCAR												
V-3	péptido señal		VH		VL		Bisagra CD8 $\alpha$		CD8 $\alpha$ TM		41BB-IC		CD3 $\zeta$ CD
V3-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.37)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.11	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V3-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO.43)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.12	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V3-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.49)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.13	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V3-M26 scCAR (SEQ ID NO.55)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.15	ID	SEQ NO.16	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V3-M31 scCAR (SEQ ID NO.61)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.17	ID	SEQ NO.18	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V3-G4 scCAR (SEQ ID NO.67)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.19	ID	SEQ NO.20	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-M22 scCAR (SEQ ID NO. 73)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.21	ID	SEQ NO.22	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-M29 scCAR (SEQ ID NO.79)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.23	ID	SEQ NO.24	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-M2 scCAR (SEQ ID NO. 85)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.25	ID	SEQ NO.26	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-M5 scCAR (SEQ ID NO.91)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.27	ID	SEQ NO.28	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-G12 scCAR (SEQ ID NO.97)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.29	ID	SEQ NO.30	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-21.26 scCAR (SEQ ID NO.103)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.31	ID	SEQ NO.32	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	
V3-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.109)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.33	ID	SEQ NO.34	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ ID NO.8	SEQ ID NO.9	

**Tabla 6:** scCAR de estructura V-4

Designación de scCAR	Estructura de scCAR													
	péptido señal		VH		VL		Bisagra CD8 $\alpha$		41BB-TM		41BB-IC		CD3 $\zeta$ CD	
V-4														
V4-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.38)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.11	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO.44 )	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.12	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.50)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.13	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M26 scCAR (SEQ ID NO.56)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.16	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M31 scCAR (SEQ ID NO.62)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.17	ID	SEQ NO.18	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-G4 scCAR (SEQ ID NO. 68)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.19	ID	SEQ NO.20	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M22 scCAR (SEQ ID NO.74)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.21	ID	SEQ NO.22	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M29 scCAR (SEQ ID NO.80)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.23	ID	SEQ NO.24	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M2 scCAR (SEQ ID NO. 86)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.25	ID	SEQ NO.26	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-M5 scCAR (SEQ ID NO. 92)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.27	ID	SEQ NO.28	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-G12 scCAR (SEQ ID NO.98)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.29	ID	SEQ NO.30	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-21.26 scCAR (SEQ ID NO.104 )	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.31	ID	SEQ NO.32	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V4-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.110)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.33	ID	SEQ NO.34	ID	SEQ NO.4	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID

**Tabla 7:** scCAR de estructura V-5

Designación de scCAR	Estructura de scCAR													
	péptido señal		VH		VL		Bisagra IgG1		CD8 $\alpha$ TM		41BB-IC		CD3 $\zeta$ CD	
V-5														
V5-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.39)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.11	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO.45)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.12	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.51 )	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.13	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M26 scCAR (SEQ ID NO.57)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.15	ID	SEQ NO.16	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M31 scCAR (SEQ ID NO.63)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.17	ID	SEQ NO.18	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-G4 scCAR (SEQ ID NO.69)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.19	ID	SEQ NO.20	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M22 scCAR (SEQ ID NO.75)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.21	ID	SEQ NO.22	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M29 scCAR (SEQ ID NO.81)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.23	ID	SEQ NO.24	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M2 scCAR (SEQ ID NO.87)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.25	ID	SEQ NO.26	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID
V5-M5 scCAR (SEQ ID NO.93)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.27	ID	SEQ NO.28	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9	ID

(continuación)

Designación de scCAR	Estructura de scCAR												
V5-G12 scCAR (SEQ ID NO.99)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.29	ID	SEQ NO.30	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V5-21.26 scCAR (SEQ ID NO.105)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.31	ID	SEQ NO.32	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V5-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.111)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.33	ID	SEQ NO.34	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.6	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9

**Tabla 8:** scCAR de estructura V-6

Designación de scCAR	Estructura de scCAR												
V-6	péptido señal		VH		VL		Bisagra IgG1		41BB-TM		41BB-IC		CD3ζ CD
V6-SCO2-357 scCAR (SEQ ID NO.40)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.11	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-SCO2-378 scCAR (SEQ ID NO.46)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.12	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-SCO2-161 scCAR (SEQ ID NO.52)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.13	ID	SEQ NO.14	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M26 scCAR (SEQ ID NO.58)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.15	ID	SEQ NO.16	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M31 scCAR (SEQ ID NO.64)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.17	ID	SEQ NO.18	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-G4 scCAR (SEQ ID NO.70)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.19	ID	SEQ NO.20	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M22 scCAR (SEQ ID NO.76)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.21	ID	SEQ NO.22	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M29 scCAR (SEQ ID NO.82)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.23	ID	SEQ NO.24	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M2 scCAR (SEQ ID NO.88)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.25	ID	SEQ NO.26	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-M5 scCAR (SEQ ID NO.94)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.27	ID	SEQ NO.28	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-G12 scCAR (SEQ ID NO.100)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.29	ID	SEQ NO.30	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-21.26 scCAR (SEQ ID NO.106)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.31	ID	SEQ NO.32	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9
V6-1075.7 scCAR (SEQ ID NO.112)	SEQ NO.1	ID	SEQ NO.33	ID	SEQ NO.34	ID	SEQ NO.5	ID	SEQ NO.7	ID	SEQ NO.8	ID	SEQ NO.9

## 5 Descripción detallada de la invención

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

Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes, salvo que se indique lo contrario.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están dentro de la experiencia en la técnica. Dichas técnicas se explican por completo 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 de EE.UU. N.º 4.683.195; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Harries y S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames y 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 y M. Simon, eds.-in-chief, Academic Press, Inc., Nueva York), específicamente, vol.154 y 155 (Wu *et al*. eds.) y vol. 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 y Walker, eds., Academic Press, Londres, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volúmenes I-IV (D. M. Weir y C. C. Blackwell, eds., 1986); y Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

5

#### Receptores de antígenos quiméricos específicos monocatenarios de CLL1

La presente invención se refiere a un receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 que comprende un dominio de unión a ligando extracelular dirigido específicamente contra una porción del antígeno CLL1, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señalización.

10

Por receptor de antígeno quimérico (CAR) se entienden moléculas que combinan un dominio de unión extracelular dirigido contra un componente presente en una célula diana, por ejemplo, una especificidad basada en anticuerpos para un antígeno deseado (por ejemplo, antígeno tumoral) con un componente receptor de células inmunes para generar una proteína quimérica que transducirá una señal de activación o inhibidora hacia la actividad inmunitaria celular.

15

La presente invención proporciona un receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) que comprende al menos:

20

- un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho  $V_H$  comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho  $V_L$  comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho  $V_H$  comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho  $V_L$  comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente,

25

- un dominio transmembrana,

30

- un dominio de señalización citoplasmático, y

- un dominio coestimulador.

El dominio de transducción de señalización o "dominio de señalización citoplasmático" de un CAR de acuerdo con la presente invención es responsable de la señalización intracelular después de la unión del dominio de unión a ligando extracelular con la diana dando como resultado la activación o inhibición de la célula inmune y respuesta inmunitaria. En otras palabras, el dominio de transducción de señal es responsable de la activación o inactivación de al menos una de las funciones efectoras normales de la célula inmune, en donde se expresa el CAR. Por ejemplo, la función efectora de un linfocito T puede ser una actividad citolítica o actividad auxiliar que incluye la secreción de citocinas. Por lo tanto, la expresión "dominio de señalización citoplasmático" se refiere a la parte de una proteína que transduce la señal efectora a señal funcional y dirige la célula para realizar una función especializada.

35

40

El dominio de señalización citoplasmático, que es preferentemente de una proteína humana involucrada en la ruta o rutas de transducción de señal, determina si CAR anti-CLL1 es un CAR positivo (PCAR) o un CAR negativo (NCAR) dependiendo de la naturaleza de la señalización. Respectivamente, el CAR es un PCAR cuando el dominio de señalización, tal como CD3zeta del receptor TCR humano, tiene el efecto de estimular la actividad inmunitaria celular de la célula inmune cuando el dominio de unión a ligando extracelular se une a CLL1. Por el contrario, el CAR anti-CLL1 es un NCAR o CAR inhibidor (iCAR) cuando el dominio de señalización tiene el efecto de reducir la actividad inmunitaria celular, tal como los dominios de señalización de los receptores inmunoinhibidores humanos CTLA-4 y PD-1 (Federov *et al.*, Sci Transl Med. 11 de diciembre de 2013; 5 (215): 215ra172). Los ejemplos preferidos de dominio de transducción de señal para su uso en un CAR anti-CLL1 pueden ser las secuencias citoplasmáticas del receptor y correceptores de linfocitos T que actúan en concierto para iniciar la transducción de señal después de interacción con el receptor de antígeno, así como cualquier derivado o variante de estas secuencias y cualquier secuencia sintética que tenga la misma capacidad funcional. El dominio de transducción de señal comprende dos clases distintas de secuencia de señalización citoplasmática, las que inician la activación primaria dependiente de antígeno y las que actúan de una manera dependiente 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 inmunorreceptores de ITAM. Los ITAM son motivos de señalización bien definidos hallados en la cola intracitoplasmática de una diversidad de receptores que actúan como sitios de unión para tirosina cinasas de clase syk/zap70. Los ejemplos de ITAM usados en la invención pueden incluir como ejemplos no limitantes los procedentes de TCRzeta, FcRgamma, FcRbeta, FcRépsilon, CD3gamma, CD3delta, CD3épsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b y CD66d. En una realización preferida, el dominio transductor de señalización del CAR anti-CLL1 puede comprender el dominio de señalización de CD3zeta que tiene una secuencia de aminoácidos con al menos un 70 %, preferentemente al menos un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, 95 %, 97 %, o un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 9.

65

Una molécula coestimuladora es una molécula de superficie celular distinta de un receptor de antígeno o sus ligandos que es necesaria para una respuesta inmunitaria eficaz. "Ligando coestimulador" se refiere a una molécula en una célula presentadora de antígeno que se une específicamente con una molécula coestimuladora afin en un linfocito T, proporcionando de este modo una señal que, además de la señal primaria proporcionada mediante, por ejemplo, la unión de un complejo de TCR/CD3 con una molécula del MHC cargada con péptido, media una respuesta de linfocitos T, incluyendo, pero sin limitación, activación de proliferación, diferenciación y similares. Un ligando coestimulador puede incluir, pero sin limitación, 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 con el receptor de ligando Toll y un ligando que se une específicamente con B7-H3. Un ligando coestimulador también abarca, entre otras cosas, un anticuerpo que se une específicamente con una molécula coestimuladora presente en un linfocito T, tales como, pero sin limitación, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno 1 asociado a la función de linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83. Una "molécula coestimuladora" se refiere al compañero de unión afin en un linfocito T que se une específicamente con un ligando coestimulador, mediando de este modo en una respuesta coestimuladora por la célula, tal como, pero sin limitación, la proliferación. Las moléculas coestimuladoras incluyen, pero sin limitación, una molécula del MHC de clase I, BTLA y receptor de ligando Toll. Los ejemplos de moléculas coestimuladoras incluyen CD27, CD28, CD8, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno 1 asociado a la función de linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 y un ligando que se une específicamente con CD83 y similares.

En una realización preferida, el dominio coestimulador del CAR anti-CLL1 de la presente invención comprende una parte de la molécula señal coestimuladora seleccionada del grupo que consiste en un fragmento de 4-1BB (GenBank: AAA53133.) y CD28 (NP\_006130.1). En particular, el dominio de transducción de señal del CAR anti-CLL1 de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 70 %, preferentemente al menos un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, 95 % 97 % o un 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8.

Un CAR anti-CLL1 de acuerdo con la presente invención generalmente comprende un dominio transmembrana (TM). Las características distintivas de los dominios transmembrana apropiados comprenden la capacidad de expresarse en la superficie de una célula, preferentemente en la presente invención una célula inmune, en particular, células linfocíticas o linfocitos citolíticos naturales (NK), y para interactuar entre sí para dirigir la respuesta celular de células inmunes contra una célula diana predefinida. El dominio transmembrana puede proceder de una fuente natural o de una sintética. El dominio transmembrana puede proceder de cualquier proteína unida a membrana o transmembrana. Como ejemplos no limitantes, el polipéptido transmembrana puede ser una subunidad del receptor de linfocitos T tal como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\zeta$ , polipéptido que constituye el complejo CD3, receptor de IL2 p55 (cadena  $\alpha$ ), p75 (cadena  $\beta$ ) o cadena  $\gamma$ , cadena subunitaria de receptores Fc, en particular receptor Fc $\gamma$  III o proteínas CD. Como alternativa, el dominio transmembrana puede ser sintético y puede comprender restos predominantemente hidrófobos tales como leucina y valina. En una realización preferida, dicho dominio transmembrana se obtiene a partir de la cadena alfa de CD8 humana (por ejemplo, NP\_001139345.1). El dominio transmembrana puede comprender además una región bisagra entre dicho dominio de unión a ligando extracelular y dicho dominio transmembrana.

La expresión "región bisagra" usada en el presente documento se refiere generalmente a cualquier oligo o polipéptido que actúe para unir el dominio transmembrana con el dominio de unión a ligando extracelular. En particular, la región bisagra se usa para proporcionar más flexibilidad y accesibilidad para el dominio de unión a ligando extracelular. Una región bisagra puede comprender hasta 300 aminoácidos, preferentemente de 10 a 100 aminoácidos y mucho más preferentemente de 25 a 50 aminoácidos. La región bisagra puede proceder de todas o parte de las moléculas de origen natural, tal como de toda o parte de la región extracelular de CD8, CD4 o CD28, o de toda o parte de una región constante de anticuerpo. Como alternativa, la región bisagra puede ser una secuencia sintética que corresponde a una secuencia bisagra de origen natural, o puede ser una secuencia bisagra completamente sintética. En una realización preferida, dicho dominio bisagra comprende una parte de la cadena alfa de CD8 humana, el receptor Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  o IgG1, respectivamente, a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva como SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 4 y SEQ ID NO.5, o polipéptidos bisagra que presentan preferentemente al menos un 80 %, más preferentemente al menos un 90 %, 95 %, 97 % o un 99 % de identidad de secuencia con estos polipéptidos. De acuerdo con una realización, la bisagra también puede ser una bisagra de Ig humana (inmunoglobulina), por ejemplo, una bisagra PD-1, una bisagra de IgG4.

Un CAR anti-CLL1 de acuerdo con la invención generalmente comprende un dominio transmembrana (TM), más particularmente un TM seleccionado de CD8 $\alpha$  y 4-1BB, e incluso más particularmente que muestra identidad con los polipéptidos de SEQ ID NO. 6 o 7.

En una realización preferida, un CAR anti-CLL1 de acuerdo con la invención comprende un dominio TM de CD8 $\alpha$  con la SEQ ID NO. 6 o que muestra al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o un 99 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO. 6

En células cancerosas se observa habitualmente regulación negativa o mutación de antígenos diana, creando variantes de escape de pérdida de antígeno. Por lo tanto, para compensar el escape tumoral y hacer a las células inmunes más específicas de la diana, el CAR anti-CLL1 específico de CLL1 de acuerdo con la invención puede comprender otros dominios de unión a ligando extracelulares, para unir simultáneamente diferentes elementos en diana aumentando de este modo la activación y función de células inmunes. En una realización, los dominios de unión a ligando extracelular pueden colocarse en tándem en el mismo polipéptido transmembrana y opcionalmente pueden separarse por un enlazador. En otra realización, dichos dominios de unión a ligando extracelulares diferentes pueden colocarse en diferentes polipéptidos transmembrana que componen el CAR anti-CLL1. En otra realización, la presente invención se refiere a una población de CAR anti-CLL1 que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelular. Los diferentes dominios de unión a ligando extracelulares pueden unir simultáneamente de forma preferente diferentes elementos en la diana aumentando de este modo la activación y función de células inmunes. La presente invención también se refiere a una célula inmune linfóide genomanipulada aislada que comprende una población de CAR anti-CLL1 que comprenden cada uno diferentes dominios de unión a ligando extracelulares.

Los receptores de antígenos quiméricos específicos de CLL1 de acuerdo con la invención pueden tener diferentes arquitecturas, ya que pueden expresarse, por ejemplo, bajo una proteína quimérica monocatenaria (scCAR) o bajo la forma de varios polipéptidos (multicadena) incluyendo al menos una de dichas proteínas quiméricas. Dichas arquitecturas de CAR multicatenarias se divulgan en el documento WO2014/039523, especialmente en las figuras 2 a 4, y de la página 14 a 21.

En general, el CAR anti-CLL1 comprende un anticuerpo extracelular monocatenario (scFv Fc) fusionado al dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo del receptor de antígeno de linfocitos T (scFv Fc:ζ), que tiene la capacidad, cuando se expresa en linfocitos T, de redirigir el reconocimiento de antígenos basándose en la especificidad del anticuerpo monoclonal.

Se divulgan varios CAR monocatenarios anti-CLL1 dirigidos contra el antígeno CLL1, que comprenden como ejemplo no limitante las secuencias de aminoácidos: SEQ ID NO: 35 a 112.

El CAR CLL1 de la presente invención también puede ser "CAR multicatenarios" como se ha mencionado anteriormente, lo que significa que el dominio de unión extracelular y los dominios de señalización se ubican preferentemente en diferentes cadenas polipeptídicas, mientras que los dominios coestimuladores pueden ubicarse en el mismo o un tercer polipéptido. Dichos CAR multicatenarios se pueden obtener a partir de FcεRI (Ravetch *et al.*, 1989), reemplazando el dominio de unión a IgE de alta afinidad de la cadena alfa de FcεRI por un dominio de unión a ligando extracelular tal como scFv, mientras que las colas N y/o C-terminales de las cadenas beta y/o gamma de FcεRI se fusionan con dominios de transducción de señal y dominios coestimuladores, respectivamente. El dominio de unión a ligando extracelular tiene el papel de redirigir especificidad de linfocitos T hacia dianas celulares, mientras que los dominios de transducción de señal activan o reducen la respuesta de las células inmunes. El hecho de que los diferentes polipéptidos deriven de los polipéptidos alfa, beta y gamma de FcεRI que son polipéptidos transmembrana que se encuentran en posición de yuxtamembrana, proporciona una arquitectura más flexible a los CAR, mejorando la especificidad hacia la molécula diana y reduciendo la activación de fondo de las células inmunes como se describe en el documento WO2014/039523.

#### 45 *Dominio de unión a ligando extracelular*

La expresión "dominio de unión a ligando extracelular", como se usa en el presente documento, se define como un oligo o polipéptido que es capaz de unirse con un ligando. Preferentemente, el dominio será capaz de 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 un marcador de superficie celular en células diana con una patología particular. Pueden ser, por ejemplo, dominios de unión derivados de un ligando, un receptor, anticuerpos humanos o de ratón, o dominios de reconocimiento de antígenos derivados de camellos o peces cartilaginosos.

En general, el dominio de unión a ligando extracelular del CAR de la presente invención comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable ligero (V<sub>L</sub>) y el pesado (V<sub>H</sub>) del anticuerpo anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho V<sub>H</sub> comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho V<sub>L</sub> comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho V<sub>H</sub> comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho V<sub>L</sub> comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente.

De acuerdo con realizaciones preferidas, dicho V<sub>H</sub> tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 15 y dicho V<sub>L</sub> tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 16; o dicho V<sub>H</sub> tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 25 y dicho V<sub>L</sub> tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 26, respectivamente.

El dominio extracelular y el dominio transmembrana se unen preferentemente entre sí mediante un enlazador flexible

que comprende la secuencia SEQ ID NO.10.

Por la expresión "anticuerpo recombinante", como se usa en el presente documento, se entiende 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 de levadura o un sistema de expresión de células de mamífero. El término también debe interpretarse en el sentido de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se ha generado mediante la síntesis de una molécula de ADN que codifica el anticuerpo o fragmento de anticuerpo y cuya molécula de ADN expresa un anticuerpo o proteína de fragmento de anticuerpo, o una secuencia de aminoácidos que especifica el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde la secuencia de aminoácidos o ADN se ha obtenido usando tecnología de secuencia de aminoácidos o ADN recombinante o sintético que está disponible y se conoce bien en la técnica.

La presente invención divulga un receptor de antígeno quimérico monocatenario específico de CLL1 (scCAR anti-CLL1) como se ha descrito anteriormente, en donde dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende las cadenas VH y VL que están humanizadas.

Por la expresión "anticuerpo humanizado", como se usa en el presente documento, se entiende que los polipéptidos incluyen una región variable de cadena pesada humanizada y una región variable de cadena ligera humanizada. Por ejemplo, los polipéptidos pueden incluir las regiones marco (FR) de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo humano, mientras que conservan sustancialmente la especificidad de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal parental. La región variable de cadena pesada humanizada y/o la región variable de cadena ligera humanizada están al menos aproximadamente un 87 % humanizadas, al menos aproximadamente un 90 % humanizadas, al menos aproximadamente un 95 % humanizadas, al menos aproximadamente un 98 % humanizado, o al menos aproximadamente un 100 % humanizado, 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).

Por la expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se entiende un anticuerpo producido por un clon de células cultivadas en laboratorio, ya sea de un hibridoma o de un linfocito transformado por virus que es más abundante y uniforme que el anticuerpo natural y es capaz de unirse específicamente a un único sitio en el antígeno CLL1. Son anticuerpos mono-específicos que son producidos por células inmunes idénticas que son todos clones de una célula madre única, en contraste con los anticuerpos policlonales que están hechos de varias células inmunes diferentes. Los anticuerpos monoclonales tienen afinidad monovalente, ya que se unen al mismo epítipo. La metodología actual aplicada para la humanización es 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.

Un anticuerpo humanizado puede ser producido usando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, 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 de EE.UU. N.º 5.225.539, 5.530.101 y 5.585.089), modificación superficial o revestimiento (véanse, por ejemplo, las Patentes Europeas N.º 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*, *PNAS*, 91:969-973), barajado de cadenas (véase, por ejemplo, la Pat. de EE.UU. N.º 5.565.332), y las técnicas divulgadas en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º US2005/0042664, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º US2005/0048617, la Pat. de EE.UU. N.º 6.407.213, la Pat. de EE.UU. 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 Supp):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 marco de las regiones marco serán sustituidos por el residuo correspondiente del anticuerpo donante de CDR para alterar, por ejemplo, mejorar, la unión al antígeno. Estas sustituciones marco se identifican mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la modelización de las interacciones de la CDR y residuos marco para identificar los residuos marco importantes para la unión a antígeno y la comparación de secuencias para identificar los residuos marco poco habituales en posiciones particulares. (Véanse, por ejemplo, Queen *et al.*, Patente de Estados Unidos N.º 5.585.089; y Riechmann *et al.*, 1988, *Nature*, 332:323).

Las sustituciones de aminoácidos conservadoras son aquellas en las que el residuo de aminoácido se reemplaza por un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Se han definido en la técnica familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Por lo tanto, uno o más residuos de

aminoácidos dentro de un CAR anti-CLL1 de la invención se pueden reemplazar por otros residuos de aminoácidos de la misma familia de cadenas laterales y el CAR anti-CLL1 alterado se puede ensayar para determinar la capacidad de unirse a CLL1 usando los ensayos funcionales descritos en el presente documento.

5 Un CAR anti-CLL1 de la invención incluye opcionalmente un dominio suicida, que está destinado a agotar las células inmunes dotadas con el CAR en el caso de que estas posteriormente causen efectos adversos *in vivo*. Tal dominio suicida puede obtenerse, por ejemplo, incluyendo dos copias de un mimótopo CD20, preferentemente de la secuencia CPYSNPSLCS (SEQ ID NO. 113), en la secuencia polipeptídica de CAR. Dichas dos copias de un mimótopo CD20 se pueden unir entre sí y también al VL mediante un enlazador. También se pueden insertar entre el  
10 scFv anti-CLL1 y la bisagra (tal como CD8alfa), utilizando un enlazador opcional. El mimótopo CD20 puede unirse mediante anticuerpos anti-CD20, tal como Rituximab (McLaughlin P, *et al.* 1998). Por lo tanto, el CAR anti-CLL1 de la presente invención puede comprender cadenas VH y VL que pueden unirse al antígeno de superficie celular CLL1, opcionalmente humanizado, un enlazador L, un dominio suicida, una bisagra o parte de esta, un dominio transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio estimulador.

15 En una realización preferida, la presente invención divulga un receptor de antígeno quimérico monocatenario específico anti-CLL1 ("scCAR anti-CLL1" o "scCAR") que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2 y las Tablas 3-8, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra, un dominio transmembrana, un dominio  
20 citoplasmático que incluye un dominio de señalización y un dominio coestimulador.

25 En una realización más preferida, la presente invención divulga un scCAR específico de CLL1 como se ha descrito anteriormente, en donde dicha estructura V1, V3 o V5 comprende una bisagra FcγRIIIα, CD8 alfa o IgG1 y un dominio transmembrana de CD8 alfa.

30 En otra realización más preferida, dicho scCAR específico de CLL1 comprende el dominio coestimulador de 4-1BB o el dominio coestimulador de CD28, o más preferentemente 4-1BB.

35 La presente invención divulga un scCAR específico de CLL1 como se ha descrito anteriormente, en donde dicha estructura V1, V3 o V5 comprende una bisagra FcγRIIIα, CD8 alfa o IgG1 y un dominio transmembrana 4-1BB.

40 La presente invención divulga un scCAR específico de CLL1 como se ha descrito anteriormente, en donde dicha estructura V1, V3 o V5 comprende un FcγRIIIα, CD8 alfa o IgG1, un dominio citoplasmático 4-1BB y un dominio transmembrana de CD8 alfa.

45 De acuerdo con una realización preferida, el scCAR anti-CLL1 de la invención tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra, un dominio transmembrana, un dominio  
50 citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador, teniendo dicho dominio de señalización CD3 zeta preferentemente una secuencia SEQ ID NO.9.

55 De acuerdo con otra realización preferida, el scCAR anti-CLL1 de la invención tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra, un dominio transmembrana, un dominio  
60 citoplasmático que incluye un dominio de señalización de CD3 zeta y un dominio coestimulador de 4-1BB, teniendo dicho dominio coestimulador de 4-1BB preferentemente una secuencia SEQ ID NO.8.

65 La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH

comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra FcγRIIIα, un dominio transmembrana de CD8α, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra CD8α, un dominio transmembrana de CD8α, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra IgG1, un dominio transmembrana de CD8α, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra FcγRIIIα, un dominio transmembrana de 4-1BB, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.7, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra CD8α, un dominio transmembrana de 4-1BB, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.7, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

La presente invención divulga un scCAR anti-CLL1 que tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1 a V6, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra IgG1, un dominio transmembrana de 4-1BB, que tiene preferentemente la SEQ ID NO.7, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta y un dominio coestimulador.

En un aspecto particular, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V1, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde

dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra FcγRIIIα preferentemente con la SEQ ID NO.3, un dominio transmembrana de CD8α, preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V1, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra FcγRIIIα preferentemente con la SEQ ID NO.3, un dominio transmembrana de CD8α, preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 16, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, respectivamente.

En otro aspecto particular, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V3, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra CD8α preferentemente con la SEQ ID NO.4, un dominio transmembrana de CD8α, preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V3, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra CD8α preferentemente con la SEQ ID NO.4, un dominio transmembrana de CD8α, preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15, y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 16, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, respectivamente.

En aún otro aspecto particular, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra IgG1 preferentemente con la SEQ ID NO.5, un dominio transmembrana de CD8α, preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde

dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra IgG1 preferentemente con la SEQ ID NO.5, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 16, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, respectivamente.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V1, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra Fc $\gamma$ R11 $\alpha$  preferentemente con la SEQ ID NO.3, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO 16 y en donde dicho polipéptido tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 53, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, y en donde dicho polipéptido tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 83, respectivamente.

La presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 de estructura V3, como se ilustra en la figura 2, teniendo dicho polipéptido al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103 o 109.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V3, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra CD8 $\alpha$  preferentemente con la SEQ ID NO.4, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 16, y en donde dicho polipéptido tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 55, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, y en donde dicho polipéptido tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 85, respectivamente.

Más específicamente, la presente invención divulga un scCAR específico anti-CLL1 que tiene una estructura polipeptídica V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura un dominio de unión a ligando extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, una bisagra IgG1 preferentemente con la SEQ ID NO.5, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , preferentemente con la SEQ ID NO.6, un dominio citoplasmático que incluye un dominio de señalización CD3 zeta, preferentemente con la SEQ ID NO.9, y un dominio coestimulador de 4-1BB, preferentemente con la SEQ ID NO.8, en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 15 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 16, y en donde dicho 57, o en donde dicha cadena VH tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 25 y dicha cadena VL tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 26, y en donde dicho polipéptido tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO. 87, respectivamente.

La presente invención divulga un receptor de antígeno quimérico específico monocatenario anti-CLL1 (scCAR anti-CLL1) como anteriormente, en el que dicho dominio de unión a ligando extracelular VH y VL está humanizado.

La presente invención también divulga un scCAR específico de CLL1 como se ha definido previamente, que comprende además otro dominio de unión a ligando extracelular que no es específico para CLL1, tal como el antígeno CD33, antígeno CD44, antígeno CD47, antígeno CD123, antígeno CD96 e mucina-3 de inmunoglobulina de linfocitos T (TIM-3).

5 La presente invención divulga un scCAR específico de CLL1 como anteriormente, que comprende además un péptido señal, preferentemente de SEQ ID NO 1 o SEQ ID NO 2, para ayudar al polipéptido CAR a alcanzar la membrana de la célula inmune.

10 La presente invención divulga un scCAR específico de CLL1 como anteriormente, en el que un enlazador de SEQ ID NO 10 se inserta entre VH y VL.

#### Polinucleótidos, vectores:

15 La presente divulgación también se refiere a polinucleótidos y vectores que permiten la expresión heteróloga en células del CAR anti-CLL1 de acuerdo con la invención, que codifican las secuencias polipeptídicas que se han detallado previamente.

20 Los polinucleótidos pueden incluirse en un casete de expresión o vector de expresión (por ejemplo, un plásmido para la 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).

25 En un caso particular, las diferentes secuencias de ácido nucleico se pueden incluir en un polinucleótido o vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de salto ribosómico, tal como una secuencia que codifica un péptido 2A. Los péptidos 2A, que se identificaron en el subgrupo Aphthovirus de picornavirus, provocan un "salto" ribosómico de un codón al siguiente sin la formación de un enlace peptídico entre los dos aminoácidos codificados por los codones (veáanse (Donnelly y Elliott 2001; Atkins, Wills *et al.* 2007; Doronina, Wu *et al.* 2008)). Por "codón" se entiende tres nucleótidos en un ARNm (o en la hebra sentido de una molécula de ADN) que son traducidos por un ribosoma en un residuo de aminoácido. Por lo tanto, se pueden sintetizar dos polipéptidos a partir de un único marco de lectura abierto contiguo dentro de un ARNm cuando los polipéptidos están separados por una secuencia de oligopéptidos 2A que está en el marco. Dichos mecanismos de salto ribosómico se conocen bien en la técnica y se sabe que son utilizados por varios vectores para la expresión de varias proteínas codificadas por un único ARN mensajero.

35 Para dirigir el polipéptido transmembrana hacia la ruta secretora de una célula huésped, se proporciona una secuencia señal secretora (también conocida como secuencia líder, secuencia prepro o secuencia pre) en la secuencia de polinucleótidos o secuencia de vector. La secuencia señal secretora está unida operativamente a la secuencia de ácido nucleico transmembrana, es decir, las dos secuencias se unen en el marco de lectura correcto y se posicionan para dirigir el polipéptido recién sintetizado hacia la ruta secretora de la célula huésped. Las secuencias señal secretoras se posicionan comúnmente en 5' con respecto a la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de interés, aunque determinadas secuencias señal secretoras se pueden posicionar en otra parte de la secuencia de ácido nucleico de interés (véanse, por ejemplo, Welch *et al.*, Patente de EE.UU. N.º 5.037.743; Holland *et al.*, Patente de EE.UU. N.º 5.143.830). En una realización preferida, el péptido señal comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 y 2 o al menos un 90 %, 95 %, 97 % o un 99 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1 y/o 2.

50 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. Preferentemente, las secuencias de ácido nucleico de la presente invención están optimizadas por codones para su expresión en células de mamífero, preferentemente para su expresión en células humanas. La optimización de codones se refiere al intercambio en una secuencia de interés de codones que son generalmente raros en genes altamente expresados de una especie dada por codones que son generalmente frecuentes en genes altamente expresados de dichas especies, codificando dichos codones los aminoácidos como los codones que están siendo intercambiados.

#### Métodos de administración

La presente divulgación incluye los diferentes medios para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CLL1 descrito en el presente documento en células inmunes.

60 Los métodos para introducir una construcción polinucleotídica en células son conocidos en la técnica e incluyen como ejemplos no limitantes métodos de transformación estable en los que la construcción polinucleotídica que codifica dicho CAR se integra en el genoma de la célula, métodos de transformación transitoria en los que la construcción polinucleotídica no está integrada en el genoma de la célula y métodos mediados por virus.

65 Dichos polinucleótidos pueden introducirse en una célula mediante, por ejemplo, vectores virales recombinantes (por ejemplo, retrovirus, adenovirus), liposomas y similares. Por ejemplo, los métodos de transformación transitoria

incluyen, por ejemplo, microinyección, electroporación o bombardeo de partículas, fusión celular. Dichos polinucleótidos pueden incluirse en vectores, más particularmente plásmidos o virus, con vistas a expresarse en células. Dicho vector plasmídico puede comprender un marcador de selección que permite la identificación y/o selección de células que recibieron dicho vector.

5 Se pueden incluir diferentes transgenes en un vector. Dicho vector puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de salto ribosómico tal como una secuencia que codifica un péptido 2A. Los péptidos 2A, que se identificaron en el subgrupo Aphthovirus de picornavirus, provocan un "salto" ribosómico de un codón al siguiente sin la formación de un enlace peptídico entre los dos aminoácidos codificados por los codones (véanse Donnelly *et al.*, J. de General Virology 82: 1013-1025 (2001); Donnelly *et al.*, J. de Gen. Virology 78: 13-21 (1997); Doronina *et al.*, Mol. And. Cell. Biology 28(13): 4227-4239 (2008); Atkins *et al.*, RNA 13: 803-810 (2007)).

15 Por "codón" se entiende tres nucleótidos en un ARNm (o en la hebra sentido de una molécula de ADN) que son traducidos por un ribosoma en un residuo de aminoácido. Por lo tanto, se pueden sintetizar dos polipéptidos a partir de un único marco de lectura abierto contiguo dentro de un ARNm cuando los polipéptidos están separados por una secuencia de oligopéptidos 2A que está en el marco. Dichos mecanismos de salto ribosómico se conocen bien en la técnica y se sabe que son utilizados por varios vectores para la expresión de varias proteínas codificadas por un único ARN mensajero.

20 En un caso más preferido, los polinucleótidos que codifican polipéptidos de acuerdo con la presente invención pueden ser ARNm que se introduce directamente en las células, por ejemplo, mediante electroporación. Los inventores determinaron las condiciones óptimas para la electroporación de ARNm en linfocitos T. El inventor utilizó la tecnología cytoPulse que permite, mediante el uso de campos eléctricos pulsados, permeabilizar transitoriamente las células vivas para la administración de material a las células. La tecnología, basada en el uso de formas de onda de electroporación PulseAgile (BTX Havard Apparatus, 84 October Hill Road, Holliston, MA 01746, EE.UU.), garantiza el control preciso de la duración del pulso, la intensidad, así como el intervalo entre pulsos (patente de EE.UU. 6.010.613 y solicitud PCT internacional WO2004083379). Todos estos parámetros pueden modificarse para alcanzar las mejores condiciones para una alta eficiencia de transfección con una mortalidad mínima. Básicamente, los primeros pulsos de alto campo eléctrico permiten la formación de poros, mientras que los pulsos posteriores de campo eléctrico inferior permiten mover el polinucleótido a la célula.

Los diferentes métodos descritos anteriormente implican la introducción de scCAR en una célula. Como ejemplo no limitante, dicho scCAR puede introducirse como transgenes codificados por un vector plasmídico. Dicho vector plasmídico también puede contener un marcador de selección que permite la identificación y/o selección de células que recibieron dicho vector.

Los polipéptidos se pueden sintetizar *in situ* en la célula como resultado de la introducción de polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos en la célula. Como alternativa, dichos polipéptidos podrían producirse fuera de la célula y a continuación introducirse en la misma. Se conocen en la técnica métodos para introducir una construcción polinucleotídica en células e incluyen como ejemplos no limitantes métodos de transformación estable en los que la construcción polinucleotídica se integra en el genoma de la célula, métodos de transformación transitoria en los que la construcción polinucleotídica no está integrada en el genoma de la célula y métodos mediados por virus. Dichos polinucleótidos pueden introducirse en una célula mediante, por ejemplo, vectores virales recombinantes (por ejemplo, retrovirus, adenovirus), liposomas y similares. Por ejemplo, los métodos de transformación transitoria incluyen, por ejemplo, microinyección, electroporación o bombardeo de partículas. Dichos polinucleótidos pueden incluirse en vectores, más particularmente plásmidos o virus, con vistas a expresarse en células.

#### Activación y expansión de linfocitos T

50 Ya sea antes o después de la modificación genética de los linfocitos T, incluso si las células inmunes modificadas genéticamente de la presente invención se activan y proliferan independientemente de los mecanismos de unión a antígeno, las células inmunes, particularmente los linfocitos T de la presente invención, pueden activarse adicionalmente y expandirse generalmente usando métodos como se describe, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. 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 de EE.UU. N.º 20060121005. Los linfocitos T pueden expandirse *in vitro* o *in vivo*.

60 Generalmente, los linfocitos T de la invención se expanden por contacto con un agente que estimula un complejo de CD3 TCR y una molécula coestimuladora en la superficie de los linfocitos T para crear una señal de activación para el linfocito T. Por ejemplo, se pueden utilizar productos químicos tal como ionóforo de calcio A23187, 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) o lectinas mitogénicas como fitohemaglutinina (PHA) para crear una señal de activación para el linfocito T.

65 Como ejemplos no limitantes, las poblaciones de linfocitos T pueden estimularse *in vitro*, tal como mediante contacto con un anticuerpo anti-CD3, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un anticuerpo anti-CD2 inmovilizado en una superficie, o por contacto con un activador de proteína cinasa C (por ejemplo, briostatina) junto con un

ionóforo de calcio. Para la coestimulación de una molécula accesoria en la superficie de los linfocitos T, se utiliza un ligando que une la molécula accesoria. Por ejemplo, una población de linfocitos T puede ponerse en contacto con un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28, en condiciones apropiadas para estimular la proliferación de los linfocitos T. Las condiciones apropiadas para el cultivo de linfocitos T incluyen un medio apropiado (por ejemplo, medio esencial mínimo o medio RPMI 1640 o, X-vivo 5, (Lonza)) que pueden contener factores necesarios para la proliferación y la viabilidad, incluyendo suero (por ejemplo, suero bovino fetal o humano), 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 las células incluyen, pero sin limitación, tensioactivo, plasmanato y agentes reductores, tales como N-acetil-cisteína 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, libre de suero o complementado 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 los linfocitos T. Los antibióticos, por ejemplo, penicilina y estreptomycin, se incluyen solo en cultivos experimentales, no en cultivos de células que se infunden en un sujeto. Las células diana se mantienen en condiciones necesarias para apoyar el crecimiento, por ejemplo, una temperatura (por ejemplo, 37 °C) y atmósfera apropiadas (por ejemplo, aire más 5 % de CO<sub>2</sub>). Los linfocitos T que han estado expuestos a tiempos de estimulación variados pueden presentar características diferentes. En otro caso particular, dichas células pueden expandirse mediante cocultivo con tejido o células. Dichas células también pueden expandirse *in vivo*, por ejemplo en la sangre del sujeto después de administrar dicha célula al sujeto.

#### Células inmunes genomanipuladas

Una "célula" de acuerdo con la presente invención generalmente se refiere a una célula de origen hematopoyético implicada funcionalmente en el inicio y/o ejecución de la respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa. La célula de acuerdo con la presente invención es preferentemente una célula inmune aislada y más preferentemente un linfocito T obtenido de un donante. Dicha célula inmune de acuerdo con la presente invención también 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 la médula ósea, células madre pluripotentes inducidas, células madre totipotentes o células madre hematopoyéticas. Las células humanas representativas son células CD34+. Dicha célula aislada también puede ser una célula dendrítica, una célula dendrítica asesina, un mastocito, un linfocito NK, un linfocito B o un linfocito T seleccionado del grupo que consiste en linfocitos T inflamatorios, en linfocitos T citotóxicos, en linfocitos T reguladores o en linfocitos T auxiliares. En otra realización, dicha célula puede obtenerse 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, se puede obtener una fuente de células de un sujeto a través de diversos métodos no limitantes. Las células se pueden obtener de varias fuentes no limitantes, incluyendo células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre de cordón umbilical, tejido de timo, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. En determinadas realizaciones de la presente invención, se puede usar cualquier número de líneas de linfocitos T disponibles y conocidas por los expertos en la técnica.

En otra realización, dicha célula puede proceder de un donante sano, de un paciente diagnosticado con cáncer o de un paciente diagnosticado con 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 se incluye una línea celular obtenida de un linfocito T transformado de acuerdo con el método descrito previamente. Las células modificadas resistentes a un tratamiento inmunosupresor y susceptibles de obtenerse por el método anterior están incluidas en el alcance de la presente invención.

Como realización preferida, la presente invención proporciona linfocitos T o una población de linfocitos T primarios, dotados de un CAR CLL1 como se ha descrito anteriormente, que no expresan TCR funcional y que son reactivos hacia células positivas para CLL1, por su trasplante alogénico en pacientes.

Como una realización más preferida, la presente invención proporciona linfocitos T o una población de linfocitos T dotados de un scCAR CLL1 y que son reactivos hacia células positivas para CLL1 como se ha descrito anteriormente, que no expresan un TCR funcional y son resistentes a un fármaco seleccionado, para su trasplante alogénico en pacientes tratados con dicho fármaco seleccionado. La presente divulgación incluye el método de preparación de células inmunes genomanipuladas para inmunoterapia que comprende introducir *ex vivo* en dichas células inmunes los polinucleótidos o vectores que codifican el CAR CLL1 de acuerdo con métodos de transformación como se ha descrito previamente en los documentos WO2014/130635, WO2013176916, WO2013176915.

En un caso preferido, dichos polinucleótidos se introducen en las células inmunes por medio de vectores retrovirales con el fin de integrarse de forma estable en el genoma celular.

#### Métodos de genomanipulación de células inmunes dotadas de los CAR de acuerdo con la invención

La presente invención también tiene como objetivo producir células inmunes dotadas de CAR anti CLL1, que sean

menos o no alorreactivas, que puedan usarse en tratamientos alogénicos (es decir, con riesgo reducido de inducir la reacción de injerto contra huésped) y/o hacerse resistentes a diversos tratamientos estándar de atención).

Como se describe adicionalmente en esta memoria descriptiva, dichos métodos pueden comprender además la etapa de modificar genéticamente dicha célula inmune utilizando al menos una endonucleasa.

- El término "endonucleasa" se refiere a cualquier enzima de tipo silvestre o variante capaz de catalizar la hidrólisis (escisión) de enlaces entre ácidos nucleicos dentro de una molécula de ADN o ARN, preferentemente, una molécula de ADN. Las endonucleasas no escinden la molécula de ADN o ARN independientemente de su secuencia, pero reconocen y escinden la molécula de ADN o ARN en secuencias polinucleotídicas específicas, denominadas además "secuencias diana" o "sitios diana". Las endonucleasas se pueden clasificar como endonucleasas de sitio de corte poco frecuente cuando tienen normalmente un sitio de reconocimiento de polinucleótidos de más de 12 pares de bases (pb) de longitud, más preferentemente de 14-55 pb.

Preferentemente, los métodos implican una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente. Las endonucleasas de sitio de corte poco frecuente pueden ser, por ejemplo, una endonucleasa autodirigida (Paques y Duchateau 2007), una nucleasa quimérica de dedos de cinc (ZFN) resultante de la fusión de dominios de dedos de cinc genomanipulados con el dominio catalítico de una enzima de restricción tal como FokI (Porteus y Carroll 2005), una nucleasa TALE, una endonucleasa Cas9 del sistema CRISPR como se describe a continuación (Gasiunas, Barrangou *et al.* 2012; Jinek, Chylinski *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, una escisión química o peptídica se conjuga con un polímero de ácidos nucleicos o con otro ADN que reconoce una secuencia diana específica, dirigiendo así la actividad de escisión a una secuencia específica. Las endonucleasas químicas también incluyen nucleasas sintéticas como conjugados de ortofenantrolina, una molécula de escisión del ADN, y oligonucleótidos formadores de triplex (TFO), que se sabe que se unen a secuencias de ADN específicas (Kalish y Glazer 2005). Las endonucleasas de sitio de corte poco frecuente pueden usarse para inactivar genes un locus o para integrar transgenes mediante recombinación homóloga (HR), es decir, induciendo roturas bicatenarias de ADN (DSB) en un locus y la inserción de ADN exógeno en este locus mediante un mecanismo de reparación génica (Perrin, Buckle *et al.* 1993; Rouet, Smih *et al.* 1994; Choulika, Perrin *et al.* 1995; Pingoud y Silva 2007).

- Por "nucleasa TALE" (TALEN) se entiende una proteína de fusión que consiste en un dominio de unión a ácido nucleico derivado normalmente 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 preferentemente un dominio nucleasa y más preferentemente un dominio que tiene actividad endonucleasa, como, por ejemplo, I-TevI, ColE7, NucA y Fok-I. En una realización particular, el dominio TALE puede fusionarse con una meganucleasa como, por ejemplo, I-Crel e I-Onul o una 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 la escisión específicos, tal como las fusiones de repeticiones de TAL genomanipuladas con el dominio catalítico de I-TevI descritas en el documento WO2012138927. El efector 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 nucleotídica de la secuencia diana de ácido nucleico. Los dominios de unión con propiedades modulares de unión a ácidos nucleicos base por base (MBBBD) similares también pueden derivarse de nuevas proteínas modulares descubiertas recientemente por el Solicitante en una especie bacteriana diferente. Las nuevas proteínas modulares tienen la ventaja de mostrar más variabilidad de secuencia que las repeticiones TAL. Preferentemente, 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 mutar hacia otros residuos de aminoácidos para modular su especificidad hacia los nucleótidos A, T, C y G, y en particular para mejorar esta especificidad. La nucleasa TALE ya se ha descrito y utilizado para estimular el direccionamiento génico y las modificaciones génicas (Boch, Scholze *et al.* 2009; Moscou y Bogdanove 2009; Christian, Cermak *et al.* 2010; Li, Huang *et al.* 2011). Están disponibles nucleasas TALE genomanipuladas con el nombre comercial TALEN™ (Cellestis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris, Francia) y pueden solicitarse a fabricantes, tales como Life Technologies (Carlsbad, California, EE.UU.).

Las nucleasas TALE preferidas que reconocen y escinden la secuencia diana se describen en el documento WO2015/075195. En particular, se puede introducir además un dominio catalítico adicional en la célula con dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente para aumentar la mutagénesis con el fin de mejorar su capacidad para inactivar genes diana. Más particularmente, dicho dominio catalítico adicional es una enzima de procesamiento de extremos de ADN. Los ejemplos no limitantes de enzimas de procesamiento de extremos de ADN incluyen exonucleasas 5-3', exonucleasas 3-5', exonucleasas alcalinas 5-3', endonucleasas de aleta 5', helicasas, fosfatasa, hidrolasas y ADN polimerasas independientes de plantilla. Los ejemplos no limitantes de dicho dominio catalítico

comprenden un dominio de proteína o un derivado catalíticamente activo del dominio de proteína seleccionado del grupo que consiste en hExol (EXO1\_HUMAN), levadura Exol (EXO1\_YEAST), Exol de *E. coli*, TREX2 humano, TREX1 de ratón, TREX1 humano, TREX1 bovino, TREX1 de rata, TdT (desoxinucleotidil transferasa terminal) DNA2 humano, DNA2 de levadura (DNA2\_YEAST). En un caso preferido, dicho dominio catalítico adicional tiene una actividad exonucleasa 3'-5' y, en un caso más preferido, dicho dominio catalítico adicional es TREX, más preferentemente el dominio catalítico TREX2 (documento WO2012/058458). En otro caso preferido, dicho dominio catalítico está codificado por un polipéptido TREX2 monocatenario. Dicho dominio catalítico adicional puede fusionarse con una proteína de fusión de nucleasa o proteína química descrita en el presente documento opcionalmente mediante un enlazador peptídico.

- Por "endonucleasa Cas9" se refiere a cualquier herramienta de ingeniería del genoma desarrollada basándose en la nucleasa Cas9 guiada por ARN (Gasiunas, Barrangou *et al.* 2012; Jinek, Chylinski *et al.* 2012; Cong, Ran *et al.* 2013; Mali, Yang *et al.* 2013) del sistema inmunitario adaptativo CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas) procariótica de tipo II (véase para revisión (Sorek, Lawrence *et al.* 2013)). El sistema asociado a CRISPR (Cas) se descubrió primero en bacterias y actúa como defensa frente a ADN extraño, ya sea vírico o plasmídico. La ingeniería del genoma mediada por CRISPR procede en primer lugar mediante la selección de la secuencia diana a menudo flanqueada por un motivo de secuencia corta, denominado motivo adyacente al protoespaciador (PAM). Después de la selección de la secuencia diana, se genomanipula un ARNcr específico, complementario a esta secuencia diana. El ARNcr trans-activador (ARNtracr) requerido en los sistemas CRISPR de tipo II se empareja con el ARNcr y se une a la proteína Cas9 proporcionada. Cas9 actúa como un ancla molecular facilitando el emparejamiento de bases de ARNtracr con ARNc (Deltcheva, Chylinski *et al.* 2011). En este complejo ternario, la estructura doble de ARNtracr:ARNcr actúa como un ARN guía que dirige la endonucleasa Cas9 a la secuencia diana afín. El reconocimiento de la diana por el complejo Cas9-ARNtracr:ARNcr se inicia barriando la secuencia diana para determinar la homología entre la secuencia diana y el ARNcr. Además de la complementariedad entre la secuencia diana y el ARNcr, el direccionamiento al ADN requiere la presencia de un motivo corto adyacente al protoespaciador (motivo adyacente al protoespaciador-PAM). Después del emparejamiento entre el ARN doble y la secuencia diana, Cas9 introduce posteriormente una rotura bicatenaria roma 3 bases cadena arriba del motivo PAM (Garneau, Dupuis *et al.*, 2010). El uso de Cas9 en células inmunes, especialmente en linfocitos T, se ha descrito previamente en el documento WO2014191128.

Modificación de linfocitos T inactivando al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR)

De acuerdo con un aspecto, los linfocitos T dotados de CAR anti-CLL1 de la presente invención se pueden hacer menos alorreactivos, por ejemplo, inactivando al menos un gen que expresa uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) como se describe en el documento WO 2013/176915. Esta inactivación puede combinarse con la de otro gen, tal como de un gen que codifica o regula la expresión de la proteína HLA o  $\beta 2m$ . Por consiguiente, el riesgo del síndrome de injerto contra huésped y rechazo del injerto se reduce significativamente.

Los métodos para hacer que las células sean menos alogénicas pueden comprender la etapa de inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR), en particular los genes TCRalfa y/o TCRbeta.

Métodos divulgados en el documento WO2013/176915 para preparar células inmunes que expresan CAR adecuadas para trasplante alogénico, inactivando uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR).

La presente invención incluye una célula inmune que expresa CAR anti-CLL1, en donde al menos un gen que expresa uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) se ha inactivado. Por lo tanto, la presente invención proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1, en donde al menos un gen que expresa uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) está inactivo.

Al inactivar un gen de TCR se pretende que el gen de interés no se exprese en forma de proteína funcional. En realizaciones particulares, la modificación genética del método se basa en la expresión, en células proporcionadas para genomanipulación, de una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente de tal forma que dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente cataliza específicamente la escisión en un gen diana, inactivando de ese modo dicho gen diana. Las roturas de la cadena de ácido nucleico causadas por la endonucleasa de sitio de corte poco frecuente se reparan habitualmente a través de los distintos mecanismos de recombinación homóloga o unión de extremos no homólogos (NHEJ). Sin embargo, la NHEJ es un proceso de reparación imperfecto que a menudo da como resultado cambios en la secuencia de ADN en el sitio de la escisión. Los mecanismos implican que se vuelvan a unir lo que queda de los dos extremos del ADN a través de la re-ligadura directa (Critchlow y Jackson 1998) o mediante la llamada unión de los extremos mediada por microhomología (Betts, Brenchley *et al.*, 2003; Ma, Kim *et al.* 2003). La reparación a través de la unión de extremos no homólogos (NHEJ) a menudo da como resultado pequeñas inserciones o deleciones, y se puede utilizar para la creación de supresiones génicas específicas. Dicha modificación puede ser una sustitución, delección o adición de al menos un nucleótido. Las células en las que se produce un evento de mutagénesis inducida por escisión, es decir, un evento de mutagénesis consecutivo a un evento de NHEJ, pueden identificarse y/o seleccionarse mediante un método bien conocido en la técnica. En un

caso particular, la etapa de inactivar al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR) en las células de cada muestra individual comprende introducir en la célula una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente capaz de alterar al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR). En un caso más particular, dichas células de cada muestra individual se transforman con ácido nucleico que codifica una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente capaz de alterar al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR), y dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente se expresa en dichas células.

En un caso preferido, dicho método de genomanipulación adicional de las células inmunes implica la introducción en dichos linfocitos T de polinucleótidos, en particular ARNm, que codifican la endonucleasa de sitio de corte poco frecuente específica para inactivar selectivamente los genes mencionados anteriormente mediante escisión del ADN. En un caso más preferido, dichas endonucleasas de sitio de corte poco frecuente son nucleasas TALE o endonucleasa Cas9. Las nucleasas TAL han demostrado hasta ahora una mayor especificidad y eficiencia de escisión sobre los otros tipos de endonucleasas de sitio de corte poco frecuente, lo que las convierte en las endonucleasas de elección para la producción de células inmunes genomanipuladas a gran escala con una rotación constante.

De acuerdo con la invención, las células inmunes de CAR anti-CLL1 con uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) inactivado están destinadas a utilizarse como medicamento.

#### Linfocitos T resistentes a fármacos

De acuerdo con otro aspecto, las células inmunes que expresan CAR anti-CLL1 de la invención pueden genomanipularse adicionalmente para hacerlas resistentes a fármacos inmunosupresores o tratamientos de quimioterapia, que se utilizan como cuidado estándar para tratar el cáncer asociado con células neoplásicas positivas para CLL1, especialmente AML.

Se han desarrollado varios agentes citotóxicos (fármacos contra el cáncer) tales como antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, inhibidores de la ADN metiltransferasa, compuestos de platino y venenos del huso para destruir células cancerosas. Sin embargo, la introducción de estos agentes con terapias novedosas, tales como las inmunoterapias, es problemática. Por ejemplo, los agentes de quimioterapia pueden ser perjudiciales para el establecimiento de células inmunocompetentes antitumorales robustas debido a los perfiles de toxicidad no específicos de los agentes. Las terapias basadas en moléculas pequeñas que se dirigen a las rutas de proliferación celular también pueden obstaculizar el establecimiento de la inmunidad antitumoral. Si los regímenes de quimioterapia que son transitoriamente eficaces se pueden combinar con nuevas terapias celulares inmunocompetentes, entonces se podría lograr una mejora significativa en la terapia antineoplásica (para una revisión (Dasgupta, McCarty *et al.* 2011).

Para mejorar la terapia contra el cáncer y el injerto selectivo de células inmunes alogénicas, se confiere resistencia a fármacos a dichas células alogénicas para protegerlas de los efectos secundarios tóxicos de los agentes de quimioterapia. La resistencia a los fármacos de las células inmunes también permite su enriquecimiento *in vivo* o *ex vivo*, ya que los linfocitos T que expresan el gen de resistencia a fármacos sobrevivirán y se multiplicarán en relación con las células sensibles a los fármacos.

En el documento WO2015/075195 se divulgan métodos para genomanipular células inmunes resistentes a agentes quimioterapéuticos.

En particular, en el presente documento se describe un método de genomanipulación de células alogénicas adecuadas para inmunoterapia, en donde al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR) se inactiva y un gen se modifica para conferir resistencia al fármaco que comprende:

- Proporcionar un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1; que expresa un linfocito T,
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 inactivando al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR);
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1, preferentemente scCAR CLL1 humanizado, para conferir resistencia a fármacos a dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1;
- Expandir dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 genomanipulado en presencia de dicho fármaco.

Como alternativa, la presente divulgación se refiere a un método que comprende:

- Proporcionar un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1; preferentemente scCAR CLL1 humanizado;
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 para conferir resistencia a fármacos a dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1;
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 inactivando al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR);
- Expandir dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 genomanipulado en presencia de dicho fármaco.

En particular, la presente divulgación también se refiere a un método de genomanipulación de células alogénicas adecuadas para inmunoterapia, en donde al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR) se inactiva y un gen se modifica para conferir resistencia al fármaco que comprende:

- 5 - Proporcionar un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1; preferentemente scCAR CLL1 humanizado;
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 inactivando al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR);
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 para conferir resistencia a fármacos a dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1;
- 10 - Expandir dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 genomanipulado en presencia de dicho fármaco.

Como alternativa, la presente divulgación se refiere a un método que comprende:

- Proporcionar un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1; preferentemente scCAR CLL1 humanizado;
- 15 - Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 para conferir resistencia a fármacos a dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1;
- Modificar dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 inactivando al menos un gen que codifica un componente del receptor de linfocitos T (TCR);
- Expandir dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 genomanipulado en presencia de dicho fármaco.

20

Expresión de genes de resistencia a fármacos en células inmunes que expresan scCAR anti-CLL1

En una realización particular, dicha resistencia a fármacos se puede conferir al linfocito T mediante la expresión de al menos un gen de resistencia a fármacos. Dicho gen de resistencia a fármacos se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica la "resistencia" a un agente, tal como un agente quimioterapéutico (por ejemplo, metotrexato). En otras palabras, la expresión del gen de resistencia a fármacos en una célula permite la proliferación de las células en presencia del agente en mayor medida que la proliferación de una célula correspondiente sin el gen de resistencia a fármacos. La expresión del gen de resistencia a fármacos en una célula permite la proliferación de las células en presencia del agente y no afecta a su actividad. Un gen de resistencia a fármacos de la invención puede codificar resistencia a antimetabolito, metotrexato, vinblastina, cisplatino, agentes alquilantes, antraciclinas, antibióticos citotóxicos, antiinmunofilinas, sus análogos o derivados, y similares.

En una realización, un gen de resistencia a fármacos de la invención puede conferir resistencia a un fármaco (o un agente), en particular, un fármaco contra el cáncer seleccionado de aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), trióxido de arsénico, ácido transretinoico, combinación de trióxido de arsénico, ácido transretinoico, mecloretamina, procarbazona, clorambucilo, citarabina, antraciclinas, 6-tioguanina, hidroxiaurea, prednisona, y una combinación de los mismos.

Se han identificado varios genes de resistencia a los fármacos que pueden usarse potencialmente para conferir resistencia a los fármacos a las células diana (Takebe, Zhao *et al.* 2001; Sugimoto, Tsukahara *et al.* 2003; Zielske, Reese *et al.* 2003; Nivens, Felder *et al.* 2004; Bardenheuer, Lehmborg *et al.* 2005; Kushman, Kabler *et al.* 2007).

Un ejemplo de gen de resistencia a fármacos también puede ser una forma mutante o modificada de dihidrofolato reductasa (DHFR). La DHFR es una enzima involucrada en la regulación de la cantidad de tetrahidrofolato en la célula y es esencial para la síntesis de ADN. Los análogos de folato tal como metotrexato (MTX), inhiben la DHFR y, por lo tanto, se utilizan como agentes antineoplásicos en la clínica. Se han descrito diferentes formas mutantes de DHFR que tienen una mayor resistencia a la inhibición por anti-folatos usados en terapia. En una realización particular, el gen de resistencia a fármacos de acuerdo con la presente invención puede ser una secuencia de ácido nucleico que codifica una forma mutante de DHFR de tipo silvestre humana (GenBank: AAH71996.1) que comprende al menos una mutación que confiere resistencia a un tratamiento anti-folato, tal como metotrexato. En una realización particular, la forma mutante de DHFR comprende al menos un aminoácido mutado en la posición G15, L22, F31 o F34, preferentemente en las posiciones L22 o F31 (Schweitzer, Dicker *et al.* 1990); solicitud internacional WO94/24277; patente de EE.UU. US 6.642.043). En una realización particular, dicha forma mutante de DHFR comprende dos aminoácidos mutados en la posición L22 y F31. La correspondencia de las posiciones de los aminoácidos descritas en el presente documento se expresa con frecuencia en términos de las posiciones de los aminoácidos de la forma del polipéptido DHFR de tipo silvestre expuesta en GenBank: AAH71996.1. En una realización particular, el residuo de serina en la posición 15 se reemplaza preferentemente por un residuo de triptófano. En otra realización particular, el residuo de leucina en la posición 22 se reemplaza preferentemente por un aminoácido que alterará la unión de DHFR mutante a los antifolatos, preferentemente con residuos de aminoácidos no cargados tales como fenilalanina o tirosina. En otra realización particular, el residuo de fenilalanina en las posiciones 31 o 34 se reemplaza preferentemente por un pequeño aminoácido hidrófilo tal como alanina, serina o glicina.

Como se usan en el presente documento, "agente antifolato" o "análogos de folato" se refieren a una molécula dirigida para interferir con la ruta metabólica del folato en algún nivel. Ejemplos de agentes antifolato incluyen, por ejemplo, metotrexato (MTX); aminopterina; trimetrexato (Neutrexin™); edatrexato; ácido N10-propargil-5,8-

didesazafólico (CB3717); ZD1694 (Tumodex), ácido 5,8-didesazaisofólico (IAHQ); ácido 5,10-didesazatetrahidrofólico (DDATHF); ácido 5-desazafólico; PT523 (N alfa-(4-amino-4-desoxipteroil)-N delta-hemifitaloil-L-ornitina); 10-etil-10-desazaaminopterinina (DDATHF, lomatrexol); piritrexim; 10-EDAM; ZD1694; GW1843; Pemetrexato y PDX (10-propargil-10-desazaaminopterinina).

5 Otro ejemplo de gen de resistencia a fármacos también puede ser una forma mutante o modificada de ionisina-5'-monofosfato deshidrogenasa II (IMPDH2), una enzima limitante de la velocidad en la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina. La forma mutante o modificada de IMPDH2 es un gen de resistencia al inhibidor de IMPDH. Los inhibidores de IMPDH pueden ser ácido micofenólico (MPA) o su profármaco micofenolato mofetilo (MMF). La  
10 IMPDH2 mutante puede comprender al menos una, preferentemente dos mutaciones en el sitio de unión a MAP de la IMPDH2 humana de tipo silvestre (NP\_000875.2) que conduce a una resistencia significativamente aumentada al inhibidor de IMPDH. Las mutaciones se encuentran preferentemente en las posiciones T333 y/o S351 (Yam, Jensen *et al.* 2006; Sangiolo, Lesnikova *et al.* 2007; Jonnalagadda, Brown *et al.* 2013). En una realización particular, el residuo de treonina en la posición 333 se reemplaza por un residuo de isoleucina y el residuo de serina en la  
15 posición 351 se reemplaza por un residuo de tirosina. La correspondencia de las posiciones de los aminoácidos descritas en el presente documento se expresa con frecuencia en términos de las posiciones de los aminoácidos de la forma del polipéptido IMPDH2 humano de tipo silvestre expuesta en NP\_000875.2.

Otro gen de resistencia a fármacos es la forma mutante de calcineurina. La calcineurina (PP2B), una proteína  
20 fosfatasa de serina/treonina expresada de manera ubicua que está involucrada en muchos procesos biológicos y que es fundamental para la activación de linfocitos T. La calcineurina es un heterodímero compuesto por una subunidad catalítica (CnA; tres isoformas) y una subunidad reguladora (CnB; dos isoformas). Después de la participación del receptor de linfocitos T, la calcineurina desfosforila el factor de transcripción NFAT, lo que le permite translocarse al núcleo y al gen diana clave activo, tal como IL2. FK506 en complejo con FKBP12, o ciclosporina A (CsA) en complejo con CyPA bloquean el acceso de NFAT al sitio activo de la calcineurina, evitando su  
25 desfosforilación e inhibiendo de este modo la activación de linfocitos T (Brewin, Mancao *et al.* 2009). El gen de resistencia a fármacos de la presente invención puede ser una secuencia de ácido nucleico que codifica una forma mutante de calcineurina resistente al inhibidor de calcineurina tal como FK506 y/o CsA. En una realización particular, dicha forma mutante puede comprender al menos un aminoácido mutado del heterodímero a de calcineurina de tipo  
30 silvestre en las posiciones: V314, Y341, M347, T351, W352, L354, K360, preferentemente mutaciones dobles en las posiciones T351 y L354 o V314 y Y341. En una realización particular, el residuo de valina en la posición 341 se puede reemplazar por un residuo de lisina o arginina, el residuo de tirosina en la posición 341 se puede reemplazar por un residuo de fenilalanina; la metionina en la posición 347 se puede reemplazar por el residuo de ácido  
35 glutámico, arginina o triptófano; la treonina en la posición 351 se puede reemplazar por el residuo de ácido glutámico; el residuo de triptófano en la posición 352 se puede reemplazar por un residuo de cisteína, ácido glutámico o alanina, la serina en la posición 353 se puede reemplazar por el residuo de histidina o asparagina, la leucina en la posición 354 se puede reemplazar por un residuo de alanina; la lisina en la posición 360 se puede reemplazar por un residuo de alanina o fenilalanina de una secuencia correspondiente a GenBank: ACX34092.1. La correspondencia de las posiciones de los aminoácidos descritas en el presente documento se expresa  
40 frecuentemente en términos de las posiciones de los aminoácidos de la forma de un polipéptido heterodímero a de calcineurina humana de tipo silvestre expuesta en (GenBank: ACX34092.1).

En otra realización particular, dicha forma mutante puede comprender al menos un aminoácido mutado del  
45 heterodímero b de calcineurina de tipo silvestre en las posiciones: V120, N123, L124 o K125, preferentemente mutaciones dobles en las posiciones L124 y K125. En una realización particular, la valina en la posición 120 se puede reemplazar por una serina, un ácido aspártico, residuo de fenilalanina o leucina; la asparagina en la posición 123 se puede reemplazar por un triptófano, lisina, fenilalanina, arginina, histidina o serina; la leucina en la posición 124 se puede reemplazar por un residuo de treonina; la lisina en la posición 125 se puede reemplazar por una  
50 alanina, un ácido glutámico, triptófano, o se pueden añadir dos residuos tales como leucina-arginina o isoleucina-ácido glutámico después de la lisina en la posición 125 en la secuencia de aminoácidos correspondiente a GenBank: ACX34095.1. La correspondencia de las posiciones de los aminoácidos descritas en el presente documento se expresa frecuentemente en términos de las posiciones de los aminoácidos de la forma de un polipéptido heterodímero b de calcineurina humana de tipo silvestre expuesta en (GenBank: ACX34095.1).

Otro gen de resistencia a fármacos es la 0(6)-metilguanina metiltransferasa (MGMT) que codifica la alquil guanina  
55 transferasa humana (hAGT). La AGT es una proteína de reparación del ADN que confiere resistencia a los efectos citotóxicos de los agentes alquilantes, tales como las nitrosoureas y la temozolomida (TMZ). La 6-bencilguanina (6-BG) es un inhibidor de AGT que potencia la toxicidad de la nitrosourea y se administra conjuntamente con TMZ para potenciar los efectos citotóxicos de este agente. Varias formas mutantes de MGMT que codifican variantes de AGT  
60 son altamente resistentes a la inactivación por 6-BG, pero conservan su capacidad para reparar el daño del ADN (Maze, Kurpad *et al.* 1999). En una realización particular, la forma mutante de AGT puede comprender un aminoácido mutado de la posición P140 de AGT de tipo silvestre, en la secuencia de aminoácidos tal como se divulga en la base de datos Uniprot con la referencia P16455. En una realización preferida, dicha prolina en la posición 140 se reemplaza por un residuo de lisina.

65 Otro gen de resistencia a fármacos puede ser el gen de la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1).

Este gen codifica una glucoproteína de membrana, conocida como glucoproteína P (P-GP), involucrada en el transporte de subproductos metabólicos a través de la membrana celular. La proteína P-Gp muestra una amplia especificidad hacia varios agentes de quimioterapia estructuralmente no relacionados.

5 Se ha descrito que la sobreexpresión de la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos confiere resistencia a fármacos tal como mitoxantrona (Charles S. Morrow, Christina Pecklak-Scott, Bimjhana Bishwokarma, Timothy E. Kute, Pamela K. Smitherman, y Alan J. Townsend. Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1, ABCC1) Mediates Resistance to Mitoxantrone via Glutathione-Dependent Drug Efflux *Mol Pharmacol* abril de 2006 69:1499-1505).

10 Por lo tanto, se puede conferir resistencia a fármacos a las células mediante la expresión de la secuencia de ácido nucleico que codifica MDR-1 (NP\_000918).

Otra forma más de preparar células resistentes a fármacos es preparar células con una o más mutaciones específicas, tales como mutaciones en Arg486 y Glu571 en el gen de la topoisomerasa II humana, para conferir resistencia a amsacrina (S. PATEL, B. A. KELLER, y L. M. FISHER. 2000. MOLECULAR PHARMACOLOGY. Vol 57: pág. 784-791 (2000).

Otra forma más de preparar células resistentes a fármacos es preparar células que sobreexpresan microARN-21 para conferir resistencia a daunorrubicina (Involvement of miR-21 in resistance to daunorubicin by regulating PTEN expression in the leukaemia K562 cell line Bai, Haitao *et al.* FEBS Letters, Volumen 585, Edición 2, 402 - 408).

En una realización preferida, las células que portan tal ARNm o proteína que confieren resistencia a fármacos también comprenden un ARNm inhibidor o un gen cuya expresión está condicionada, permitiendo la destrucción selectiva de dichas células resistentes a fármacos en presencia de dicho fármaco o tras la administración de dicho fármaco.

El gen de resistencia a fármacos también puede conferir resistencia a antibióticos citotóxicos y puede ser un gen *ble* o un gen *mcrA*. La expresión ectópica del gen *ble* o *mcrA* en una célula inmune proporciona una ventaja selectiva cuando se expone al agente quimioterapéutico, respectivamente, la bleomicina o la mitomicina C.

El enfoque más práctico para la terapia génica es la adición de un gen para genomanipular linfocitos T mediante el uso de administración de genes eficiente con vectores, preferentemente un vector viral. Por lo tanto, en una realización particular, dicho gen de resistencia a fármacos puede expresarse en la célula introduciendo un transgén codificado preferentemente por al menos un vector en una célula.

En una realización, las células que portan un gen de resistencia a fármacos o un gen modificado que confiere resistencia a un fármaco también comprenden un gen suicida inducible, cuya inducción provoca la muerte celular, lo que permite su destrucción selectiva.

La inserción aleatoria de genes en el genoma puede conducir a la expresión inapropiada del gen insertado o del gen cerca del sitio de inserción. La terapia génica específica que usa recombinación homóloga de ácido nucleico exógeno que comprende secuencias endógenas para dirigir genes a sitios específicos dentro del genoma puede permitir la genomanipulación de linfocitos T seguros. Como se ha descrito anteriormente, la etapa de modificación genética del método puede comprender una etapa de introducción en las células de un ácido nucleico exógeno que comprende al menos una secuencia que codifica el gen de resistencia a fármacos y una porción de un gen endógeno de manera que se produce una recombinación homóloga entre el gen endógeno y el ácido nucleico exógeno. En una realización particular, dicho gen endógeno puede ser el gen de "resistencia a fármacos" de tipo silvestre, de manera que, después de la recombinación homóloga, el gen de tipo silvestre se reemplaza por la forma mutante del gen que confiere resistencia a fármacos.

Se sabe que las roturas endonucleolíticas estimulan la velocidad de recombinación homóloga. Por lo tanto, en una realización particular, el método de la invención comprende además la etapa de expresar en la célula una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente que sea capaz de escindir una secuencia diana dentro de un gen endógeno. Dicho gen endógeno puede codificar, por ejemplo, DHFR, IMPDH2, calcineurina o AGT. Dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente puede ser una nucleasa TALE, una nucleasa de dedo de cinc, una endonucleasa CRISPR/Cas9, una nucleasa MBBBD o una meganucleasa.

#### Inactivación de genes de sensibilización a fármacos en células inmunes que expresan CAR anti-CLL1

60 En otra realización particular, dicha resistencia a fármacos se puede conferir a la célula de la invención (célula inmune que expresa CAR anti-CLL1) mediante la inactivación de un gen de sensibilización a fármaco.

El inventor buscó inactivar un gen potencial de sensibilización a fármacos para genomanipular linfocitos T para inmunoterapia, en particular para genomanipular células inmunes que expresan CAR anti-CLL1 que se pueden usar en combinación con un agente terapéutico (fármaco contra el cáncer).

Al inactivar un gen se pretende que el gen de interés no se exprese en forma de proteína funcional. En una realización particular, la modificación genética del método se basa en la expresión, en células proporcionadas para genomanipulación, de una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente de tal forma que dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente cataliza específicamente la escisión en un gen diana, inactivando de ese modo dicho gen diana. En una realización particular, la etapa de inactivar al menos un gen de sensibilización a fármacos comprende introducir en la célula una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente capaz de alterar al menos un gen de sensibilización a fármacos. En una realización más particular, dichas células se transforman con ácido nucleico que codifica una endonucleasa de sitio de corte poco frecuente capaz de romper un gen de sensibilización a fármacos, y dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente se expresa en dichas células. Dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente puede ser una meganucleasa, una nucleasa de dedo de cinc, una nucleasa CRISPR/Cas9, una nucleasa MBBBD o una nucleasa TALE. En una realización preferida, dicha endonucleasa de sitio de corte poco frecuente es una nucleasa TALE.

En una realización preferida, el gen de sensibilización a fármacos que puede inactivarse para conferir resistencia a fármacos al linfocito T es el gen de desoxicitidina cinasa humana (dCK). Esta enzima es necesaria para la fosforilación de los desoxirribonucleósidos desoxicitidina (dC), desoxiguanosina (dG) y desoxiadenosina (dA). Los análogos de nucleótidos de purina (PNA) son metabolizados por dCK en PNA mono, di y trifosfato. Sus formas trifosfato y particularmente el trifosfato de clofarabina compiten con el ATP por la síntesis de ADN, actúan como agente proapoptótico y son potentes inhibidores de la ribonucleótido reductasa (RNR), que participa en la producción de trinucleótidos.

Preferentemente, la inactivación de dCK en linfocitos T está mediada por la nucleasa TALE. Para conseguir este objetivo, se han diseñado varios pares de nucleasa TALE de dCK, ensamblados a nivel de polinucleótidos y validados por secuenciación. En el documento WO2015/075195 se representan ejemplos de pares de nucleasa TALE que se pueden usar de acuerdo con la invención.

Esta inactivación de dCK en los linfocitos T confiere resistencia a análogos de nucleósidos de purina (PNA) tales como clofarabina, fludarabina o decitabina (Dacogen).

En otra realización preferida, la inactivación de dCK en los linfocitos T se combina con una inactivación de los genes TRAC que hacen que estos linfocitos T de doble desactivación (KO) sean tanto resistentes a fármacos como clofarabina, así como menos alógenicos. Esta doble característica es particularmente útil para un objetivo terapéutico, permitiendo células alogénicas "disponibles libremente" para inmunoterapia junto con quimioterapia para tratar pacientes con cáncer. Esta doble inactivación de KO dCK/TRAC se puede realizar de forma simultánea o secuencial. Un ejemplo de pares de nucleasa TALE dCK/TRAC que dieron éxito a la invención se describe en el documento WO2015/075195, en particular, las secuencias diana en los 2 loci (dCK y TRAC).

Otro ejemplo de enzima que puede inactivarse es el gen de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa humana (HPRT) (Genbank: M26434.1). En particular, HPRT puede inactivarse en linfocitos T genomanipulados para conferir resistencia a un metabolito citostático, la 6-tioguanina (6TG), que se convierte por HPRT en nucleótido de tioguanina citotóxico y que se usa actualmente para tratar pacientes con cáncer, en particular, leucemias (Hacke, Treger *et al.* 2013). Los análogos de guaninas son metabolizados por la HPRT transferasa que cataliza la adición de un resto fosforribosilo y permite la formación de análogos de TGMP guanina, incluyendo 6 mercaptopurina (6MP) y 6 tioguanina (6TG), y se utilizan normalmente como fármacos de depleción linfocítica para tratar las leucemias. Se metabolizan por HPRT (hipoxantina fosforribosil transferasa que cataliza la adición de la fracción fosforribosilo y permite la formación de TGMP. Sus fosforilaciones posteriores conducen a la formación de sus formas trifosforiladas que finalmente se integran en el ADN. Una vez incorporado en el ADN, el tio GTP afecta a la fidelidad de la replicación del ADN a través de su agrupación tiolato y genera mutaciones puntuales aleatorias que son altamente perjudiciales para la integridad celular.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una célula que expresa scCAR anti-CLL1, en particular, un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1, en donde el scCAR tiene una secuencia polipeptídica de acuerdo con las SEQ ID NO. 53, 54, 55, 56, 57, 58, 83, 84, 85, 86, 87 u 88, y en donde el gen dCK está inactivado.

En otra realización, la inactivación del CD3 normalmente expresado en la superficie del linfocito T puede conferir resistencia a anticuerpos anti-CD3 tales como teplizumab.

#### Resistencia a múltiples fármacos de las células inmunes que expresan scCAR anti-CLL1

En otra realización particular, los inventores buscaron desarrollar una estrategia de inmunoterapia "disponible libremente", utilizando linfocitos T alogénicos, en particular, linfocitos T alogénicos anti-CLL1 que expresan scCAR resistentes a múltiples fármacos para mediar en la selección de linfocitos T genomanipulados cuando el paciente es tratado con diferentes fármacos. La eficacia terapéutica se puede mejorar significativamente mediante la ingeniería genética de linfocitos T alogénicos de resistencia a múltiples fármacos. Tal estrategia puede ser particularmente eficaz en el tratamiento de tumores que responden a combinaciones de fármacos que presentan efectos sinérgicos. Además, se pueden expandir y seleccionar múltiples linfocitos T genomanipulados resistentes mediante una dosis

mínima de agentes farmacológicos.

Por lo tanto, el método de acuerdo con la presente divulgación puede comprender modificar el linfocito T para conferir resistencia a múltiples fármacos a dicho linfocito T. Dicha resistencia a múltiples fármacos se puede conferir expresando más de un gen de resistencia a fármacos o inactivando más de un gen de sensibilización a fármacos. En otro caso particular, la resistencia a múltiples fármacos se puede conferir a dicho linfocito T expresando al menos un gen de resistencia a fármacos e inactivando al menos un gen de sensibilización a fármacos. En particular, la resistencia a múltiples fármacos se puede conferir a dicho linfocito T expresando al menos un gen de resistencia a fármacos, tal como la forma mutante de DHFR, la forma mutante de IMPDH2, la forma mutante de calcineurina, la forma mutante de MGMT, el gen *ble* y el gen *mcrA* e inactivando al menos un gen de sensibilización a fármacos tal como el gen HPRT. En un caso preferido, se puede conferir resistencia a múltiples fármacos inactivando el gen HPRT y expresando una forma mutante de DHFR; o inactivando el gen HPRT y expresando una forma mutante de IMPDH2; o inactivando el gen HPRT y expresando una forma mutante de calcineurina; inactivando el gen HPRT y expresando una forma mutante de MGMT; inactivando el gen HPRT y expresando el gen *ble*; inactivando el gen HPRT y expresando el gen *mcrA*.

En una realización, la presente invención proporciona linfocitos T que expresan scCAR anti-CLL1 alogénicos que expresan más de un gen de resistencia a fármacos o en los que se inactiva más de un gen de sensibilización a fármacos.

#### Genes suicidas en células inmunes que expresan scCAR anti-CLL1

En algunos casos, dado que los linfocitos T genomanipulados pueden expandirse y persistir durante años después de la administración, puede ser deseable incluir un mecanismo de seguridad para permitir la delección selectiva de los linfocitos T administrados. Por lo tanto, en algunos casos, el método de la divulgación puede comprender la transformación de dichos linfocitos T con un gen suicida recombinante. Dicho gen suicida recombinante se utiliza para reducir el riesgo de toxicidad directa y/o proliferación incontrolada de dichos linfocitos T una vez administrados a un sujeto (Quintarelli C, Vera F, blood 2007; Tey SK, Dotti G., Rooney C. M., boil blood marrow transplant 2007). Los genes suicidas permiten la delección selectiva de células transformadas *in vivo*. En particular, el gen suicida tiene la capacidad de convertir un profármaco no tóxico en un fármaco citotóxico o de expresar el producto de expresión génica tóxico. En otras palabras, "gen suicida" es un ácido nucleico que codifica un producto, en donde el producto provoca la muerte celular por sí mismo o en presencia de otros compuestos.

Un ejemplo representativo de tal gen suicida es uno que codifica la timidina cinasa del virus del herpes simple. Ejemplos adicionales son la timidina cinasa del virus varicela zóster y el gen bacteriano citosina desaminasa que puede convertir la 5-fluorocitosina en el compuesto altamente tóxico 5-fluorouracilo. Los genes suicidas también incluyen como ejemplos no limitantes caspasa-9 o caspasa-8 o citosina desaminasa. La caspasa-9 se puede activar usando un inductor químico específico de dimerización (CID). Los genes suicidas también pueden ser polipéptidos que se expresan en la superficie de la célula y pueden hacer que las células sean sensibles a los anticuerpos monoclonales terapéuticos. Como se usa en el presente documento, "profármaco" significa cualquier compuesto útil en los métodos de la presente invención que puede convertirse en un producto tóxico. El profármaco se convierte en un producto tóxico mediante el producto génico del gen suicida en el método de la presente invención. Un ejemplo representativo de tal profármaco es el ganciclovir, que se convierte *in vivo* en un compuesto tóxico mediante la timidina cinasa del VHS. El derivado de ganciclovir posteriormente es tóxico para las células tumorales. Otros ejemplos representativos de profármacos incluyen aciclovir, FIAU [1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-yodouracilo], arabinósido de 6-metoxipurina para VZV-TK, y 5-fluorocitosina para citosina desaminasa.

Un sistema de genes suicidas preferido emplea un polipéptido antigénico recombinante que comprende un motivo antigénico reconocido por el mAb anti-CD20 Rituximab, especialmente QBen10, tal como en el llamado polipéptido RQR8 descrito en el documento WO2013153391, que se expresa independientemente del CAR anti-CLL1. Rituximab, un fármaco de anticuerpo autorizado, se puede utilizar posteriormente para la depleción celular cuando sea necesario.

En una realización, la presente invención proporciona linfocitos T que expresan scCAR anti-CLL1 alogénicos que expresan más de un gen de resistencia a fármacos o en los que se inactiva más de un gen de sensibilización a fármacos, y un gen suicida que permite destruir dichas células.

La resistencia de un fármaco puede conferirse mediante la inactivación de genes de sensibilización a fármacos o mediante la expresión de genes de resistencia a fármacos. Algunos ejemplos de fármacos que se adaptan a la invención son los análogos de nucleósidos de purina (PNA) tales como clofarabina o fludarabina, u otros fármacos tales como 6-mercaptopurina (6MP) y 6-tioguanina (6TG).

En un aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para genomanipular células inmunes para hacerlas resistentes a análogos de nucleótidos de purina (PNA), tales como clorofarabina o fludarabina, de modo que puedan usarse en tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer en pacientes tratados previamente con estas quimioterapias convencionales.

La resistencia a los fármacos se puede conferir a los linfocitos T inactivando uno o más genes responsables de la sensibilidad de la célula al fármaco (gen o genes de sensibilización a fármacos), tales como los genes dcK y/o HPRT.

5 De acuerdo con otro aspecto, la resistencia a los fármacos se puede conferir a un linfocito T expresando un gen de resistencia a fármacos. Se han identificado alelos variantes de varios genes tales como dihidrofolato reductasa (DHFR), inosina monofosfato deshidrogenasa 2 (IMPDH2), calcineurina o metilguanina transferasa (MGMT), para conferir resistencia a fármacos a una célula de acuerdo con la invención.

10 Por ejemplo, CD52 y receptores de glucocorticoides (GR), que son dianas farmacológicas de Campath® (alemtuzumab) o tratamientos con rituximab y glucocorticoides, pueden inactivarse para hacer que las células sean resistentes a estos tratamientos y darles una ventaja competitiva sobre los linfocitos T del propio paciente no dotados de scCAR anti-CLL1 específicos. La expresión del gen CD3 también se puede suprimir o reducir para conferir resistencia al teplizumab, que es otro fármaco inmunosupresor. La expresión de HPRT también se puede suprimir o reducir para conferir resistencia a la 6-tioguanina, un agente citostático comúnmente utilizado en quimioterapia, especialmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

20 Células genomanipuladas de puntos de control inmunes

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, las células inmunes pueden manipularse adicionalmente para hacerlas más activas o limitar el agotamiento, inactivando genes que codifican proteínas que actúan como "puntos de control inmunes" que actúan como reguladores de la activación de linfocitos T, tales como el siguiente gen seleccionado de CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22, PDCD1, LAG3, HAVCR2, BTLA, CD160, TIGIT, CD96, CRTAM, LAIR1, SIGLEC7, SIGLEC9, CD244, TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7, FADD, FAS, TGFBR2, TGFBR1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1, IL10RA, IL10RB, HMOX2, IL6R, IL6ST, CSK, PAG1, SIT1, FOXP3, PRDM1 (orblimp1), BATF, GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3, preferentemente, dicho gen es PDCD1 o CTLA-4. En la Tabla 9 también se indican ejemplos de genes cuya expresión podría reducirse o suprimirse.

30 La presente invención también proporciona linfocitos T alogénicos que expresan un scCAR anti-CLL1, en particular un anti-CLL1, en donde al menos un gen que expresa uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) está inactivado y/o un gen seleccionado de los genes CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22, PDCD1, LAG3, HAVCR2, BTLA, CD160, TIGIT, CD96, CRTAM, LAIR1, SIGLEC7, SIGLEC9, CD244, TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7, FADD, FAS, TGFBR2, TGFBR1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1, IL10RA, IL10RB, HMOX2, IL6R, IL6ST, CSK, PAG1, SIT1, FOXP3, PRDM1 (orblimp1), BATF, GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3, está inactivado como se hace referencia en el documento WO2014/184741.

40 En una realización, dicho gen es un gen que actúa como regulador de la activación de linfocitos T que codifica la proteína de microglobulina beta 2.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, las células inmunes de scCAR anti-CLL1 de la invención pueden manipularse adicionalmente para hacerlas resistentes a un fármaco, en particular a un fármaco utilizado durante la quimioterapia contra el cáncer, en particular un cáncer mediado por células que expresan CLL1 tal como AML. Esto se puede conseguir introduciendo un gen que confiera resistencia a dicho fármaco. Este mismo gen puede activarse y desactivarse mediante el uso de un sistema de inhibición/expresión inducible por genes como se ha descrito previamente (Garcia EL, Mills AA (2002) Getting around lethality with inducible Cre-mediated excision. Semin Cell Dev Biol 13:151-8, Lewandoski M (2001) Conditional control of gene expression in the mouse. Nat Rev Genet 2:743-55; Scharfenberger L, Hennerici T, Kirly G *et al.* (2014) Transgenic mouse technology in skin biology: Generation of complete or tissue-specific knockout mice. J Invest Dermatol 134:e16; Schwenk F, Kuhn R, Angrand PO *et al.* (1998) Temporally and spatially regulated somatic mutagenesis in mice. Nucleic Acids Res 26:1427-32

55 Por lo tanto, una célula inmune resistente a fármacos que expresa scCAR anti-CLL1, en donde (i) al menos un gen que expresa uno o más componentes del receptor de linfocitos T (TCR) está inactivado, (ii) al menos un gen que confiere resistencia a un fármaco se incorpora o un gen que confiere sensibilidad a dicho fármaco se suprime o se muta para inactivarlo, (iii) opcionalmente se inactiva otro gen seleccionado del gen divulgado en la siguiente tabla 9 - es un objetivo de la presente invención.

60 Las células inmunes de la presente invención o las líneas celulares pueden comprender además polinucleótidos recombinantes exógenos, en particular, scCAR o genes suicidas, o pueden comprender genes alterados o eliminados que codifican proteínas de punto de control o ligandos de las mismas que contribuyen a su eficacia como producto terapéutico, idealmente como un producto "disponible libremente".

65 **Tabla 9:** Lista de genes que codifican proteínas de puntos de control inmunes.

	Ruta	Genes que se pueden inactivar 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 IgSF		TIGIT
			CD96
			CRTAM
	LAIR1(cd305)	LAIR1	
	SIGLECs		SIGLEC7
		SIGLEC9	
CD244(2b4)	CD244		
Receptores de muerte	TRAIL	TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7	
	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 la 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, los ratones heterocigotos controlan la infección viral crónica mejor que wt o KO condicional)	
		BATF	
Tolerancia mediada por hipoxia	ciclasa guanilada inducida por iNOS	GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3	

Células Daudi resistentes a fármacos CLL1 +/luc+ para ensayar la citotoxicidad de linfocitos T scCAR alogénicos resistentes a fármacos

5 La presente divulgación también incluye un método para fabricar células diana que expresan tanto un receptor de superficie específico para los linfocitos T scCAR como un gen de resistencia. Estas células diana son particularmente útiles para probar la citotoxicidad de los linfocitos T scCAR. Estas células son fácilmente resistentes a dosis clínicamente relevantes de clofarabina y albergan actividad luciferasa. Esta combinación de características permite rastrearlos *in vivo* en un modelo de ratón o destruirlos cuando sea necesario.

10 Más particularmente, se pueden usar para evaluar las propiedades de citotoxicidad de los linfocitos T resistentes a fármacos en ratones en presencia de clofarabina u otros PNA. Las células Daudi resistentes a clofarabina imitan el estado fisiológico de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) con recidiva en la terapia de inducción, que albergan neoplasias de linfocitos B resistentes a fármacos. Por lo tanto, estas células son de gran interés para evaluar la fiabilidad y la citotoxicidad de los linfocitos T scCAR resistentes a fármacos. Preferentemente, estas células diana son células Daudi CLL1+ Luciferasa+.

Inserción de al menos un epítipo en el dominio extracelular del CAR monocatenario anti-CLL1

20 Un CAR anti-CLL1 de la invención puede incluir al menos la inserción de al menos un epítipo en el dominio extracelular de dicho CAR. Esto está destinado a agotar de manera tentadora las células inmunes dotadas con el CAR en caso de efectos adversos *in vivo*, tal como una tormenta de citocinas. Además, dicha inserción de epítipo o "etiquetado de epítipo" puede ser útil para clasificar o purificar las células inmunes manipuladas *in vitro* durante su

proceso de fabricación. Dicho al menos un epítipo puede ser cualquier péptido antigénico que sea suficientemente inmunogénico para unirse a un anticuerpo que reconoce dicho péptido. Por ejemplo, esto se puede obtener, por ejemplo, insertando al menos una, y preferentemente dos copias de un mimótopo CD20, preferentemente de la secuencia CPYSNPSLCS (SEQ ID NO. 113), en la secuencia polipeptídica de CAR. Con fines de simplificación en lo sucesivo, el orden de los scFv desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal se presenta de la siguiente manera: la cadena VH y a continuación la cadena VL. Sin embargo, se puede prever en el alcance de la presente invención que este orden sea inverso: la cadena VL y a continuación la cadena VL.

En la figura 3 se representan esquemáticamente diferentes posiciones del al menos un mimótopo CD20 dentro del CAR anti-CLL1 de la invención. Dichas dos copias de un mimótopo CD20 se pueden unir entre sí y también al VL mediante un enlazador. También se pueden insertar entre el scFv anti-CLL1 y la bisagra (tal como CD8alfa), utilizando un enlazador opcional. Los mimótopos CD20 pueden unirse mediante anticuerpos anti-CD20, tal como Rituximab (McLaughlin P, *et al.* 1998).

De acuerdo con otra realización, el epítipo es un mimótopo. Como macromolécula, a menudo un péptido, que imita la estructura de un epítipo, el mimótopo tiene la ventaja de ser más pequeño que un epítipo convencional y, por lo tanto, puede ser beneficioso para una secuencia no conformacional y más fácil de reproducir en un polipéptido largo tal como un CAR. Los mimótopos son conocidos por varios mAb aprobados farmacéuticamente tales como dos péptidos de 10 aminoácidos para cetuximab (Riemer *et al.*, 2005), o 24 aa para palivizumab (Arbiza *et al.*, 1992). Dado que estos mimótopos pueden identificarse mediante presentación en fagos, es posible probar varios de ellos para obtener una secuencia que no perturbe el scFv para el mismo mAb. Adicionalmente, su uso puede potenciar una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En la siguiente Tabla 10 se presentan varios ejemplos de dichos epítipos y mimótopos con su correspondiente mAb de unión.

**Tabla 10:** Mimótopos y epítipo con su mAb correspondiente

<b>Rituximab</b>		
Mimótopo	SEQ ID NO 113	CPYSNPSLC
<b>Palivizumab</b>		
Epítipo	SEQ ID NO 191	NSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
<b>Cetuximab</b>		
Mimótopo 1	SEQ ID NO 192	CQFDLSTRRLKC
Mimótopo 2	SEQ ID NO 193	CQYNLSSRALKC
Mimótopo 3	SEQ ID NO 194	CVWQRWQKSYVC
Mimótopo 4	SEQ ID NO 195	CMWDRFSRWYKC
<b>Nivolumab</b>		
Epítipo A	SEQ ID NO 196	SFVLNWyRMSPSNQTDKLAAPEDR
Epítipo B	SEQ ID NO 197	SGTYLcGAIslAPKAQIKE

En una realización preferida, el epítipo introducido dentro del scFv quimérico es el mimótopo CD20 (SEQ ID NO. 113) y el mAb infundido que presenta afinidad por este mimótopo, con fines de clasificación y/o agotamiento, es rituximab.

En una realización, dicho al menos un epítipo se inserta entre las cadenas VH y VL del CAR anti-CLL1.1, opcionalmente unido a dichas cadenas VH y VL por un enlazador.

En alguna realización, el término "enlazador", como se usa en el contexto de un scFv, se refiere a un enlazador peptídico que consiste en aminoácidos tales como residuos de glicina y/o serina usados en solitario o en combinación, para unir regiones variables de cadena pesada y variables de cadena ligera entre sí. En una realización, el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador de glicina/serina y comprende la secuencia de aminoácidos (Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> o (Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub>, donde n es un número entero positivo igual o superior a 1. Por ejemplo, n = 1, n = 2, n = 3, n = 4, n = 5, n = 6, n = 7, n = 8, n = 9 y n = 10. En una realización, los enlazadores polipeptídicos flexibles incluyen, pero sin limitación, (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> o (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>. En otra realización, los enlazadores incluyen múltiples repeticiones de (Gly<sub>x</sub>Ser)<sub>n</sub>, donde x = 1, 2, 3, 4 o 5 y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, tales como una repetición múltiple de (GlySer), (Gly<sub>2</sub>Ser) o (Gly<sub>5</sub>Ser). También se incluyen dentro del alcance de la invención los enlazadores descritos en el documento WO2012/138475.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, en las que un mimótopo CD20 se inserta entre las cadenas VH y VL del CAR anti-CLL1.1, opcionalmente unido a dichas cadenas VH y VL por un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado (VH) y ligero (VL) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde un mimótopo CD20 se inserta entre las cadenas VH y VL del CAR anti-CLL1.1, opcionalmente unido a dichas cadenas VH y VL por un enlazador.

En otra realización, dicho al menos un epítipo se inserta en el extremo N-terminal del CAR, o antes de los scFv, opcionalmente unido a la cadena VH y al extremo N-terminal del CAR por un enlazador.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado (V<sub>H</sub>) y ligero (V<sub>L</sub>) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde un epítipo se inserta en el extremo N-terminal del CAR, o antes de los scFv, opcionalmente unido a la cadena VH y al extremo N-terminal del CAR por un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado (V<sub>H</sub>) y ligero (V<sub>L</sub>) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde un epítipo se inserta en el extremo N-terminal del CAR, o antes de los scFv, opcionalmente unido a la cadena VH y al extremo N-terminal del CAR por un enlazador.

En otra realización, dicho al menos un epítipo se inserta entre los scFv y la bisagra del CAR, opcionalmente unido a la cadena VL y a la bisagra por un enlazador.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado (V<sub>H</sub>) y ligero (V<sub>L</sub>) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde un epítipo se inserta entre los scFv y la bisagra del CAR, opcionalmente unido a la cadena VL y a la bisagra por un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado (V<sub>H</sub>) y ligero (V<sub>L</sub>) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde un epítipo se inserta entre los scFv y la bisagra del CAR, opcionalmente unido a la cadena VL y a la bisagra por un enlazador.

En una realización preferida, al menos dos epítomos se insertan en el dominio extracelular del CAR anti-CLL1 de la presente invención.

5 En una realización, el receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ.  
 10 ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y dos mimótopos CD20,  
 15 comprendiendo dicho dominio de unión extracelular las cadenas VH y VL dirigidas contra CLL1 y una bisagra Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  o CD8 $\alpha$  o IgG1; en donde dichos 2 epítomos se insertan en tándem entre los scFv y dicha bisagra, y opcionalmente estando un enlazador (SEQ ID NO.10) interespaciado entre los 2 epítomos y/o entre el VH y los 2 epítomos.

20 En una realización, el receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ.  
 25 ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y dos mimótopos CD20,  
 30 comprendiendo dicho dominio de unión extracelular las cadenas VH y VL dirigidas contra CLL1 y una bisagra Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  o CD8 $\alpha$  o IgG1; en donde dichos 2 epítomos están insertados en tándem antes de los scFv, es decir, en el extremo N-terminal del CAR,  
 35 y opcionalmente, estando un enlazador (SEQ ID NO.10) interespaciado entre los 2 epítomos y/o en el extremo N-terminal del CAR.

De acuerdo con una realización, al menos dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VH se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

40 En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ.  
 45 ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VH se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VL se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

65 De acuerdo con otra realización, dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VL se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VL se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que el VL se sitúe entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

De acuerdo con otra realización, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) comprende un dominio de unión extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, en donde al menos dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde dos epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En otra realización, tres epítomos se insertan en el dominio extracelular del CAR anti-CLL1 de la presente invención.

De acuerdo con una realización particular, dicho CAR específico de CLL1 de la invención contiene un dominio de unión extracelular que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL

comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, en donde tres epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde tres epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En una realización más preferida, dicho receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas de versión V3 como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y en donde tres epítomos se insertan en el dominio extracelular de tal manera que las cadenas VH y VL se sitúen entre ellos, estando todos estos componentes opcionalmente interespaciados por al menos un enlazador.

En otra realización, el receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización de CD3 zeta, y tres epítomos CD20, comprendiendo dicho dominio de unión extracelular las cadenas VH y VL dirigidas contra CLL1 y una bisagra Fc $\gamma$ R1II $\alpha$  o CD8 $\alpha$  o IgG1; en donde dichos 3 epítomos se insertan en tándem entre los scFv y dicha bisagra, y estando un enlazador (SEQ ID NO.10) interespaciado entre los 3 epítomos y/o entre el VH y los 3 epítomos.

En otra realización, el receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1) tiene una de las estructuras polipeptídicas seleccionadas de V1, V3 o V5, como se ilustra en la figura 2, comprendiendo dicha estructura al menos un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1 que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv) que comprende el fragmento variable pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) del anticuerpo monoclonal anti-CLL1 M26 o M2 unido por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente, un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ , un dominio coestimulador de 4-1BB, un dominio de señalización CD3 zeta, dos epítomos CD20, y un epítomo CD34; comprendiendo dicho dominio de unión extracelular las cadenas VH y VL dirigidas contra CLL1 y una bisagra Fc $\gamma$ R1II $\alpha$  o CD8 $\alpha$  o IgG1; estando dichos 2 epítomos insertados en tándem entre los scFv y dicha bisagra, y estando dicho epítomo CD34 insertado entre los dichos 2 epítomos CD20, estando todos los componentes interespaciados entre ellos por un enlazador (SEQ ID NO.10) y un enlazador entre el epítomo y entre el VH y los 3 epítomos.

En todas las realizaciones anteriores relacionadas con los CAR anti-CLL1 que contienen epítomo, las cadenas VH y VL que se usan como dominio de unión extracelular se unen preferentemente a CLL1-1 de membrana humano.

Más específicamente, los epítomos se pueden incluir en el CAR de la presente invención tal como sigue:

En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 epítomos específicos de mAb.

5 En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende al menos 1, 2 o 3 epítomos específicos de mAb.

En algunas realizaciones, cuando el dominio de unión extracelular comprende varios epítomos específicos de mAb, todos los epítomos específicos de mAb son idénticos.

10 En algunas realizaciones, cuando el dominio de unión extracelular comprende varios epítomos específicos de mAb, los epítomos específicos de mAb no son idénticos. Por ejemplo, el dominio de unión extracelular puede comprender tres epítomos específicos de mAb, siendo dos de ellos idénticos y el tercero diferente.

15 En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende un VH, un VL, uno o más epítomos específicos de mAb, preferentemente 1, 2 o 3, más preferentemente 2 o 3 epítomos específicos de mAb.

En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende la siguiente secuencia (Nterm se encuentra en el lado izquierdo):

- 20 V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;
- 25 Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>-Epítomo4-(L)<sub>x</sub>;
- 30 (L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>-Epítomo4-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>;  
V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>-Epítomo4-(L)<sub>x</sub>;
- 35 (L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>;  
(L)<sub>x</sub>-Epítomo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítomo3-(L)<sub>x</sub>;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1-L;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1-L-Epítomo2;
- 40 V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1-L-Epítomo2-L;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-L;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1-L;
- 45 V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1-L-Epítomo2;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1-L-Epítomo2-L;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3;  
V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-L;
- 50 Epítomo1-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
Epítomo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
Epítomo1-L-Epítomo2-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
Epítomo1-L-Epítomo2-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;
- 55 L-Epítomo1-L-Epítomo2-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-L-Epítomo2-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-L-Epítomo2-L-Epítomo3-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>;
- 60 V<sub>1</sub>-L-Epítomo1-L-V<sub>2</sub>;  
L-Epítomo1-L-V<sub>1</sub>-L-Epítomo2-L-V<sub>2</sub>;  
V<sub>1</sub>-L-Epítomo1-L-V<sub>2</sub>-L-Epítomo2-L;
- 65 V<sub>1</sub>-L-Epítomo1-L-V<sub>2</sub>-L-Epítomo2-L-Epítomo3;  
V<sub>1</sub>-L-Epítomo1-L-V<sub>2</sub>-L-Epítomo2-Epítomo3;  
V<sub>1</sub>-L-Epítomo1-L-V<sub>2</sub>-L-Epítomo2-L-Epítomo3-Epítomo4;

L-Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L-Epítopo2-L-V<sub>2</sub>-L-Epítopo3-L;  
 Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L-Epítopo2-L-V<sub>2</sub>-L-Epítopo3-L;  
 L-Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L-Epítopo2-L-V<sub>2</sub>-L-Epítopo3;  
 L-Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítopo2-L;  
 5 L-Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítopo2-L-Epítopo3;  
 L-Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítopo2-Epítopo3, o,  
 Epítopo1-L-V<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>-L-Epítopo2-L-Epítopo3-Epítopo 4;  
 en las que,  
 V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub> son V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> de un ScFv (es decir, V<sub>1</sub> es V<sub>L</sub> y V<sub>2</sub> es V<sub>H</sub> o V<sub>1</sub> es V<sub>H</sub> y V<sub>2</sub> es V<sub>L</sub>);  
 10 L<sub>1</sub> es cualquier enlazador adecuado para unir la cadena V<sub>H</sub> a la cadena V<sub>L</sub> en un ScFv;  
 L es un enlazador, que comprende preferentemente residuos de glicina y de serina, y cada aparición de L en el  
 dominio de unión extracelular puede ser idéntica o ser diferente a otra aparición de L en el mismo dominio de  
 unión extracelular, y  
 x es 0 o 1 y cada aparición de x es independiente de las demás; y,  
 15 el epítopo 1, el epítopo 2, el epítopo 3 y el epítopo 4 se seleccionan independientemente de epítopos específicos  
 de mAb que comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO:  
 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198 o  
 SEQ ID NO: 199.

20 En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende la siguiente secuencia (Nterm se encuentra en  
 el lado izquierdo):

V<sub>H</sub>-L<sub>1</sub>-V<sub>L</sub>-L-Epítopo1-L-Epítopo2-L;

25 L-Epítopo1-L-V<sub>H</sub>-L-Epítopo2-L-V<sub>L</sub>-L-Epítopo3-L;

V<sub>L</sub>-L<sup>1</sup>-V<sub>H</sub>-L-Epítopo1-L-Epítopo2-L; o

30 L-Epítopo1-L-V<sub>L</sub>-L-Epítopo2-L-V<sub>H</sub>-L-Epítopo3-L.

en las que L, L<sub>1</sub>, el epítopo 1, el epítopo 2 y el epítopo 3 son como se han definido anteriormente.

35 En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es un enlazador que comprende glicina y/o serina. En alguna realización, L<sub>1</sub> es un  
 enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos (Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> o (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub>, donde n es 1, 2,  
 3, 4 o 5. En algunas realizaciones, L<sub>1</sub> es (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> o (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>.

40 En alguna realización, L es un enlazador flexible, que comprende preferentemente glicina y/o serina. En algunas  
 realizaciones, L tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SGG, GGS, SGGS, SSGGS, GGGG,  
 SGGGG, GGGGS, SGGGGS, GGGGGS, SGGGGGS, SGGGGG, GSGGGGS, GGGGGGS, SGGGGGGG,  
 SGGGGGGGS, o SGGGGSGGGGS, preferentemente SGG, SGGS, SSGGS, GGGG, SGGGGS, SGGGGGS,  
 SGGGGG, GSGGGGS o SGGGGSGGGGS. En alguna realización, cuando el dominio de unión extracelular  
 comprende varias apariciones de L, todas las L son idénticas. En algunas realizaciones, cuando el dominio de unión  
 extracelular comprende varias apariciones de L, las L no son todas idénticas. En algunas realizaciones, L es  
 45 SGGGGS. En algunas realizaciones, el dominio de unión extracelular comprende varias apariciones de L y todas las  
 L son SGGGGS.

50 En algunas realizaciones, el Epítopo 1, el Epítopo 2 y el Epítopo 3 son idénticos o diferentes y se seleccionan de  
 epítopos específicos de mAb reconocidos específicamente por ibritumomab, tiuxetán, muromonab-CD3,  
 tositumomab, abciximab, basiliximab, brentuximab vedotina, cetuximab, infliximab, rituximab, alemtuzumab,  
 bevacizumab, certolizumab pegol, daclizumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, natalizumab, omalizumab,  
 palivizumab, ranibizumab, tocilizumab, trastuzumab, vedolizumab, vedolizumab, adalimumab, belimumab, canakinumab,  
 denosumab, golimumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, QBEND-10, alemtuzumab o ustekinumab.

55 En alguna realización, uno del Epítopo 1, el Epítopo 2, el Epítopo 3 y el Epítopo 4 es un epítopo CD34,  
 preferentemente un epítopo de SEQ ID 198 o 199. En alguna realización, uno del Epítopo1, el Epítopo 2, el Epítopo  
 3 y el Epítopo 4 es un epítopo CD34, preferentemente un epítopo de SEQ ID 198 o 199, y los demás epítopos  
 específicos de mAb son mimótopos CD20, preferentemente un mimótopo de SEQ ID NO 113.

Método para agotar las células inmunes que expresan CAR

60 Las células inmunes que expresan el CAR específico de CLL1 de acuerdo con la presente invención pueden  
 comprender uno o más epítopos en su dominio extracelular, tal como se ha descrito anteriormente, de modo que  
 puedan agotarse en un paciente en caso de una respuesta inmune adversa o demasiado aguda (por ejemplo,  
 tormenta de citocinas) administrando a dicho paciente un anticuerpo, preferentemente monoclonal, específico para  
 65 dicho uno o más epítopos.

Por "agotamiento *in vivo*" se entiende en la presente invención la administración de un tratamiento a un organismo mamífero con el objetivo de detener la proliferación de células inmunes que expresan CAR mediante inhibición o eliminación.

- 5 Un aspecto de la divulgación se refiere a un método para agotar *in vivo* una célula inmune genomanipulada que expresa un CAR que comprende un epítipo específico de m-Ab como se ha descrito previamente, que comprende poner en contacto dicha célula inmune genomanipulada o dicha célula inmune que expresa CAR con un al menos un mAb específico de epítipo. Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para agotar *in vivo* una célula inmune que expresa CAR inmune que comprende el scFv quimérico anterior (formado por inserción de un epítipo específico de mAb) poniendo en contacto dicha célula inmune genomanipulada con anticuerpos específicos de epítipo.

Preferentemente, Preferiblemente, dichas células inmunes son linfocitos T y/o los anticuerpos son monoclonales.

- 15 De acuerdo con un caso, el agotamiento *in vivo* de la célula inmune genomanipulada se realiza en una célula inmune genomanipulada que se ha clasificado previamente usando el método *in vitro* de la presente divulgación. En este caso, será el mismo mAb infundido utilizado.

- 20 De acuerdo con un caso preferido, el antígeno específico de mAb es el antígeno CD20 y el mAb específico de epítipo es rituximab.

- 25 En algunos casos, la invención se refiere a un método para agotar *in vivo* una célula inmune genomanipulada que expresa un CAR que comprende un epítipo específico de mAb (célula inmune que expresa CAR) como se ha descrito previamente, en un paciente que comprende poner en contacto dicho CAR que expresa célula inmune con al menos un mAb específico de epítipo.

En algunos casos, dicho epítipo específico de mAb es un epítipo o mimótopo CD20, preferentemente la SEQ ID NO 35, y el mAb específico de epítipo es rituximab.

- 30 En algunos casos, la etapa de poner en contacto dicha célula inmune genomanipulada o dicha célula inmune que expresa CAR con al menos un mAb específico de epítipo comprende infundir al paciente con mAb específico de epítipo, preferentemente rituximab.

- 35 En algunos casos, cuando las células inmunes que expresan un CAR que comprende un epítipo específico de mAb (células inmunes que expresan CAR) se agotan en un ensayo CDC usando mAb específico de epítipo, la cantidad de células inmunes viables que expresan CAR disminuye, preferentemente en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o un 90 %. Preferiblemente, el ensayo CDC es el ensayo divulgado en el Ejemplo 3, Ejemplo 4 o Ejemplo 7.4. En algunos casos, dicho epítipo específico de mAb es un epítipo o mimótopo CD20, preferentemente la SEQ ID NO 35, y el mAb específico de epítipo es rituximab.

- 40 Además de la posibilidad de agotar *in vivo* las células inmunes de acuerdo con la invención, los epítipos insertados en el dominio extracelular de los CAR pueden ser útiles para las etapas de clasificación o purificación de las células inmunes que expresan dichos CAR, como parte del método para producirlos.

#### 45 Células aisladas

- 50 Las células resultantes son células inmunes linfoides genomanipuladas que expresan en la membrana de superficie celular un receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 como se ha descrito previamente, en particular, células inmunes genomanipuladas derivadas de linfocitos T primarios, opcionalmente resistentes a un fármaco contra el cáncer, y que llevan una delección en un gen que codifica un TCR alfa o un TCR beta.

La presente invención divulga una célula inmune genomanipulada como anteriormente, en la que se suprime la expresión de TCR.

- 55 La presente invención describe una célula inmune linfóide genomanipulada como anteriormente, en donde la expresión de al menos una proteína del MHC, preferentemente  $\beta 2m$  o HLA, se reduce o se suprime en dicha célula inmune genomanipulada.  $\beta 2m$  representa microglobulina beta 2 y HLA para *antígeno leucocitario humano*. La proteína del MHC es una proteína del MHC de clase I o de clase II.

- 60 La presente invención describe una célula inmune linfóide genomanipulada como anteriormente, en la que dicha célula inmune genomanipulada está mutada para conferir resistencia al menos a un fármaco inmunosupresor, fármaco de quimioterapia, o fármaco contra el cáncer.

- 65 La presente invención divulga una célula inmune linfóide genomanipulada como anteriormente para su uso en terapia.

La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que el paciente es un ser humano.

5 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que la afección es una afección de cáncer preneoplásica o neoplásica caracterizada por células que expresan CLL1.

10 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que la afección es una afección que se caracteriza por una sobreabundancia de células que expresan CLL1.

La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que la afección de cáncer neoplásica es una afección de cáncer hematológico.

15 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que la afección de cáncer hematológico es leucemia o trastornos linfoproliferativos neoplásicos.

20 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que dicha leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide crónica, y síndrome mielodisplásico.

25 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que la leucemia es leucemia mielógena aguda (AML).

La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que dicho cáncer hematológico es un trastorno linfoproliferativo neoplásico.

30 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que dicho trastorno linfoproliferativo neoplásico es linfoma.

35 La presente invención divulga una célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia como anteriormente, en la que dicho linfoma se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt y linfoma folicular (células pequeñas y células grandes).

La presente divulgación proporciona un método para genomanipular una célula inmune que comprende:

40 (a) Proporcionar una célula inmune,  
(b) expresar en la superficie de dicha célula al menos un receptor de antígeno quimérico específico monocatenario de CLL1 tal como el expuesto previamente.

La presente divulgación proporciona un método para genomanipular una célula inmune como anteriormente que comprende:

45 (a) Proporcionar una célula inmune,  
(b) introducir en dicha célula al menos un polinucleótido que codifica dicho receptor de antígeno quimérico específico monocatenario de CLL1,  
50 (c) expresar dicho polinucleótido en dicha célula.

La presente divulgación proporciona un método para genomanipular una célula inmune como anteriormente que comprende:

55 (a) Proporcionar una célula inmune,  
(b) introducir en dicha célula al menos un polinucleótido que codifica dicho receptor de antígeno quimérico específico monocatenario de CLL1,  
60 (c) introducir al menos otro receptor de antígeno quimérico que no sea específico para CLL1.

La presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita que comprende:

65 (a) Proporcionar una célula inmune que exprese en la superficie un receptor de antígeno quimérico específico monocatenario de CLL1 tal como el expuesto anteriormente.

(b) Administrar dichas células inmunes a dicho paciente.

La presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita como anteriormente, en el que dicha célula inmune se proporciona a partir de un donante.

5 La presente divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita como anteriormente, en el que dicha célula inmune la proporciona el propio paciente.

#### Aplicaciones terapéuticas

10 La célula aislada obtenida por los diferentes métodos o la línea celular derivada de dicha célula aislada como se ha descrito previamente puede usarse como medicamento.

15 En una realización, dicho medicamento puede usarse para tratar el cáncer, particularmente para el tratamiento de la leucemia en un paciente que lo necesite.

20 En otra realización, dicha célula inmune linfoide aislada de acuerdo con la invención o la 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 necesite.

En una realización particular, se proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 como medicamento para el tratamiento de AML, de un subtipo de AML, de una complicación relacionada con la AML, de una afección relacionada con la AML.

25 En otra realización, dicho medicamento puede usarse en el tratamiento de una afección patológica mediada por células que expresan CLL1 o una afección caracterizada por la actividad directa o indirecta de una célula que expresa CLL1.

30 Dicho tratamiento puede ser de mejora, curativo o profiláctico. Puede formar parte de una inmunoterapia autóloga o parte de un tratamiento de inmunoterapia alogénica. Por autólogo, se entiende que las células, la línea celular o la población de células utilizadas para tratar pacientes se originan a partir de dicho paciente o de un donante compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA). Por alogénico se entiende que las células o la población de células utilizadas para tratar pacientes no son originarias de dicho paciente sino de un donante.

35 Las células que se pueden usar con los métodos divulgados se describen en la sección anterior. Dicho tratamiento se puede usar para tratar pacientes diagnosticados en los que una afección de cáncer preneoplásica o neoplásica está caracterizada por células que expresan CLL1, especialmente por una sobreabundancia de células que expresan CLL1. Dichas condiciones se encuentran en cánceres hematológicos, tal como leucemia.

40 Se divulga una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por células que expresan CLL1, en particular un cáncer hematológico mediado por células que expresan CLL1, comprendiendo dicha composición dicho linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 de la invención.

45 Cualquier otro trastorno linfoproliferativo neoplásico que media el CLL1 o que implica CLL1 divulgado en el presente documento puede mejorarse con las células que expresan CAR anti-CLL1 de la presente invención.

En una realización preferida, el cáncer que puede tratarse usando las células que expresan CAR anti-CLL1 de la presente invención es la leucemia, una enfermedad asociada a la leucemia, o una complicación de la misma.

50 Las leucemias que se pueden tratar usando las células que expresan CAR anti-CLL1 de la presente invención pueden ser leucemia mielógena aguda (AML). La AML o subtipos de AML que se pueden tratar usando las células que expresan scCAR anti-CLL1 de la presente invención pueden ser en particular, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda mínimamente diferenciada, leucemia mieloblástica aguda sin maduración, leucemia mieloblástica aguda con maduración granulocítica, leucemia promielocítica o promielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica aguda, mielomonocítica junto con eosinofilia de la médula ósea, leucemia monoblástica aguda (M5a) o leucemia monocítica aguda (M5b), leucemias eritroides agudas, incluyendo eritroleucemia (M6a) y leucemia eritroide pura poco frecuente (M6b), leucemia megacarioblástica aguda, leucemia basófila aguda, panmielosis aguda con mielofibrosis, ya sea que impliquen células positivas para CLL1.

60 Los subtipos de AML también incluyen leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo. La AML puede clasificarse como AML con anomalías genéticas específicas. La clasificación se basa en la capacidad del cariotipo para predecir la respuesta a la terapia de inducción, el riesgo de recidiva y la supervivencia.

65 Por consiguiente, la AML que se puede tratar usando las células que expresan CAR anti-CLL1 de la presente invención puede ser AML con una translocación entre los cromosomas 8 y 21, AML con una translocación o

inversión en el cromosoma 16, AML con una translocación entre los cromosomas 9 y 11, APL (M3) con translocación entre los cromosomas 15 y 17, AML con una translocación entre los cromosomas 6 y 9, AML con una translocación o inversión en el cromosoma 3, AML (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22.

- 5 La presente invención es particularmente útil para el tratamiento de la AML asociada con estos marcadores citogenéticos particulares.

La presente invención también proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 para su uso en el tratamiento de pacientes con subconjuntos citogenéticos específicos de AML, tales como pacientes con t(15;17)(q22;q21) identificados usando ácido *todo-trans* retinoico (ATRA) 16-19 y para el tratamiento de pacientes con t(8;21)(q22;q22) o inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) identificados mediante dosis repetidas de citarabina en dosis altas.

Preferentemente, la presente invención proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 para su uso en el tratamiento de pacientes con aberraciones, tales como -5/del(5q), -7, anomalías de 3q, o un cariotipo complejo, que se ha demostrado que tienen tasas de remisión completa y una supervivencia inferiores.

La expresión "agente terapéutico", "agente quimioterapéutico" o "fármaco" o "fármaco contra el cáncer", como se usa en el presente documento, se refieren a un medicamento, preferentemente un compuesto o un derivado del mismo que puede interactuar con una célula cancerosa, reduciendo de este modo el estado proliferativo de la célula y/o destruyendo la célula. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos o "fármaco contra el cáncer" incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes (por ejemplo, busulfano, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfámid, ifosfámid, melfalán, mecloretamina, oxaliplatino, uramustina, temozolomid, fotemustina), antagonistas metabólicos (por ejemplo, antimetabolito de nucleósido de purina tales clofarabina, fludarabina o 2'-desoxiadenosina, metotrexato (MTX), 5-fluorouracilo o derivados de los mismos, azatioprina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, pemetrexed), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, hidroxiurea, idarrubicina, mitomicina C, mitoxantrona), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, vinblastina, vinorelbina, docetaxel o paclitaxel), inhibidor de topoisomerasa (irinotecán, topotecán, etoposido).

En una realización preferida, un agente terapéutico, un fármaco de quimioterapia como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o un derivado del mismo que se puede usar para tratar el cáncer, en particular para tratar una célula cancerosa hematopoyética y más particularmente AML, reduciendo de este modo el estado proliferativo de la célula cancerosa y/o la destrucción de la célula cancerosa. Ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen, pero sin limitación, aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), trióxido de arsénico, ácido transretinoico, mecloretamina, procarbazona, clorambucilo, y una combinación de los mismos.

En otras realizaciones de la presente invención, las células de la invención son para la administración a un paciente junto con un fármaco (o un agente) seleccionado de aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), trióxido de arsénico, ácido transretinoico, citarabina, antraciclinas, 6-tioguanina, hidroxiurea, prednisona, y una combinación de los mismos.

Dichos agentes pueden incluir además, pero sin limitación, los agentes anticancerosos TRIMETHOTRIZATE™ (TMTX), TEMOZOLOMIDE™, RALTRITREXED™, S-(4-Nitrobenzil)-6-tioinosina (NBMPR), 6-benciguanidina (6-BG), bis-cloronitrosourea (BCNU) y CAMPTOTHECIN™, o un derivado terapéutico de cualquiera de los mismos.

En una realización más preferida, un linfocito T que expresa scCAR anti-CLL1 es para la administración a un paciente, en combinación con al menos un agente terapéutico seleccionado de aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), trióxido de arsénico, ácido transretinoico y una combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, una célula que es "resistente o tolerante" a un agente significa una célula que ha sido modificada genéticamente para que la célula prolifere en presencia de una cantidad de un agente que inhiba o prevenga la proliferación de una célula sin la modificación.

#### Grupo de pacientes

En una realización preferida, la célula inmune linfoide genomanipulada de la invención es para su uso en un tratamiento para la AML en pacientes mayores de 60 años o en pacientes menores de 20 años.

En una realización más preferida, la célula inmune linfoide genomanipulada de la presente invención es para su uso en un tratamiento pediátrico, en particular, un tratamiento pediátrico contra la AML, o enfermedades o complicaciones relacionadas con la AML.

En aún otra realización preferida, la célula inmune linfoide genomanipulada de la presente invención es para su uso en un tratamiento en pacientes con AML con un estado bajo, malo o desfavorable, es decir, con una tasa de

supervivencia prevista de menos de 5 años. En este grupo, los pacientes padecen AML con las siguientes características citogenéticas: -5; 5q; -7; 7q-;11q23; non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); t(9;22) está asociado con un estado de bajo riesgo (Byrd J.C. *et al.*, 15 de diciembre de 2002; Blood: 100 (13) y se contempla especialmente para tratarse con un objeto de la presente invención.

5 En una realización, el linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 de la presente invención pueden usarse como terapia de inducción, como terapia posterior a la remisión de AML o como terapia de consolidación en pacientes con AML.

10 En una realización, el linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 de la presente invención puede usarse en caso de recidiva de la AML, o en caso de AML refractaria o resistente, y más preferentemente, en combinación con al menos otro fármaco contra el cáncer

15 En otra realización preferida, al menos una célula inmune linfoide genomanipulada que expresa CAR anti-CLL1 de la invención es para su uso en la prevención del desarrollo de células cancerosas que se produce en particular después del tratamiento contra el cáncer, durante el agotamiento de la médula ósea, o antes del trasplante de médula ósea, después de la destrucción de la médula ósea.

#### Complicaciones de la AML

20 En una realización particular, la invención proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 de la invención para su uso como un medicamento que mejora el estado de salud de un paciente, en particular un paciente que sufre una complicación relacionada con la AML. Más preferentemente, dicho linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 genomanipulado de la invención expresa al menos un CAR anti-CLL1 de la invención y se usa como un medicamento para el tratamiento de una complicación relacionada con la AML.

25 Una complicación o enfermedad relacionada con la AML puede incluir una fase de mielodisplasia previa, leucemia secundaria, en particular AML secundaria, recuento alto de glóbulos blancos, y ausencia de bacilos de Auer. Entre otras, la leucostasis y la afectación del sistema nervioso central (SNC), la hiperleucocitosis, la enfermedad residual, también se consideran una complicación o enfermedad relacionada con la AML.

#### Enfermedades asociadas a la AML

30 En una realización, la presente invención también proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 de la invención para el tratamiento de una afección patológica relacionada con la AML.

35 La presente invención proporciona un linfocito T que expresa CAR anti-CLL1 de la invención para su uso en terapia para neoplasias mieloides relacionadas con la AML, para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico, un tratamiento de la leucemia mieloide aguda recidivante o refractaria, un tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivante o refractaria en adultos, un tratamiento para la leucemia promieloide aguda, un tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos mayores de 60 años.

40 La neoplasia hematológica relacionada con afecciones de la AML incluye síndromes mielodisplásicos (MDS, anteriormente conocido como "preleucemia") que son un conjunto diverso de afecciones hematológicas unidas por la producción ineficaz (o displasia) de células sanguíneas mieloides y el riesgo de transformación a AML.

45 Otras afecciones patológicas o síndromes genéticos asociados con el riesgo de AML pueden mejorarse con el uso adecuado de la presente invención, dichos síndromes genéticos incluyen síndrome de Down, trisomía, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Schwachman-Diamond, síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatosis tipo 1, neutropenia congénita grave (también denominada síndrome de Kostmann).

#### Otras afecciones patológicas mediadas por CLL1

50 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una célula inmune linfoide genomanipulada de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por células CLL1+. Estas enfermedades mediadas por células CLL1+ incluyen inflamación, tal como artritis reumatoide.

55 En particular, la célula inmune linfoide genomanipulada de la presente invención puede usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por células CLL1+ tales como inflamación, y más particularmente artritis reumatoide.

#### Composiciones

60 Se divulga una composición que comprende linfocitos T genomanipulados de acuerdo con la invención para su uso o un método para tratar una enfermedad.

65 En un aspecto, la enfermedad es un cáncer hematológico, en particular un cáncer de células madre que incluye,

pero sin limitación, leucemia (tal como leucemia mielógena aguda (AML) o una complicación de la misma.

También se divulga una composición para su uso o un método para inhibir la proliferación o reducir una población de células que expresan CLL1 o actividad en un paciente. Un método ilustrativo incluye poner en contacto una población de células que comprenden una célula que expresa CLL1 con una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1.

En un aspecto más específico, se divulga una composición para su uso o un método para inhibir la proliferación o reducir la población de células cancerosas que expresan CLL1 en un paciente, comprendiendo los métodos poner en contacto la población de células cancerosas que expresan CLL1 con un célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1, la unión de una célula CAR anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención a la célula cancerosa que expresa CLL1 dando como resultado la destrucción de las células cancerosas que expresan CLL1

En determinados aspectos, la célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención reduce la cantidad, número, cantidad o porcentaje de células y/o células cancerosas en al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 65 %, al menos un 75 %, al menos un 85 %, al menos un 95 %, o al menos un 99 % (a un nivel indetectable) en un sujeto con o modelo animal para leucemia mielóide u otro cáncer asociado con células que expresan CLL1, en relación con un control negativo.

También se divulga una composición para su uso o un método para prevenir, tratar y/o gestionar un trastorno o afección asociada con células que expresan CLL1 (por ejemplo, asociadas con un cáncer hematológico), comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1. En un aspecto, el sujeto es un ser humano. Los ejemplos no limitantes de trastornos asociados con células que expresan CLL1 incluyen trastornos inflamatorios (tal como artritis reumatoide) y cánceres (tales como cánceres hematológicos, en particular AML o complicaciones de la AML).

También se divulga una composición para su uso o un método para prevenir, tratar y/o gestionar una enfermedad asociada con las células que expresan CLL1, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1. En un aspecto, el sujeto es un ser humano. Los ejemplos no limitantes de enfermedades asociadas con células que expresan CLL1 incluyen, en particular, leucemia mielóide aguda (AML).

Se divulga una composición para su uso o un método para tratar o prevenir la recidiva del cáncer asociado con células que expresan CLL1, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1. En otro aspecto, los métodos comprenden administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención que se une a la célula que expresa CLL1 en combinación con una cantidad eficaz de otra terapia.

En un aspecto, se considera que CLL1 es un marcador de "células madre cancerosas" en la AML. Por lo tanto, una célula CART anti-CLL1, y en particular scCART, de la invención puede prevenir la recidiva de la AML, o incluso tratar la AML que es mayoritariamente negativa para CLL1 pero con una población "madre" de células CLL1+ (células que expresan CLL1).

En un aspecto, se divulgan composiciones y métodos para tratar sujetos que se han sometido a tratamiento para una enfermedad o trastorno asociado con niveles de expresión elevados de CD 19, y exhiben una enfermedad o trastorno asociado con niveles elevados de CLL1.

El tratamiento con las células inmunes genomanipuladas de acuerdo con la invención puede combinarse con una o más terapias contra el cáncer seleccionadas del grupo de terapia con anticuerpos, quimioterapia, terapia de citocinas, terapia de células dendríticas, terapia génica, terapia hormonal, terapia con luz láser y radioterapia.

Preferentemente, el tratamiento con las células inmunes genomanipuladas de acuerdo con la invención se puede administrar en combinación (por ejemplo, antes, simultáneamente o después de) con una o más terapias contra el cáncer seleccionadas de aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), *tríóxido de arsénico*, *ácido transretinoico*, *combinación de trióxido de arsénico*, *ácido transretinoico*, mecloretamina, procarbazona, clorambucilo, y una combinación de los mismos.

De acuerdo con un caso preferido, dicho tratamiento puede administrarse a pacientes que se someten a un tratamiento inmunosupresor. De hecho, la presente invención se basa preferentemente en células o poblaciones de células, que se han hecho resistentes al menos a un agente inmunosupresor debido a la inactivación de un gen que codifica un receptor para dicho agente inmunosupresor. En este aspecto, el tratamiento inmunosupresor debería ayudar a la selección y expansión de los linfocitos T de acuerdo con la invención en el paciente.

La administración de las células o la población de células de acuerdo con la presente invención puede realizarse de cualquier manera conveniente, incluso por inhalación de aerosol, inyección, ingestión, transfusión, implante o trasplante. Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un paciente por vía subcutánea, intradérmica, intratumoral, intraganglionar, intramedular, intramuscular, por inyección intravenosa o intralinfática, o por vía intraperitoneal. En una realización, las composiciones celulares de la presente invención se administran preferentemente mediante inyección intravenosa.

La administración de las células o la población de células puede consistir en la administración de  $10^4$ - $10^9$  células por kg de peso corporal, preferentemente de  $10^5$  a  $10^6$  células/kg de peso corporal incluyendo todos los valores enteros de números de células dentro de estos intervalos. Las células o la población de células pueden administrarse en una o más dosis. En otra realización, dicha cantidad eficaz de células se administran como una dosis única. En otra realización, dicha cantidad eficaz de células se administra como más de una dosis durante un periodo de tiempo. El momento de la administración está a criterio del médico responsable y depende de la condición clínica del paciente. Las células o la población de células pueden obtenerse de cualquier fuente, tal como un banco de sangre o un donante. Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de un tipo celular dado para una enfermedad o afecciones particulares dentro de la habilidad de la técnica. Una cantidad eficaz significa una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico o profiláctico. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, tipo de tratamiento concomitante, en caso de que lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

En otro caso, dicha cantidad eficaz de células o composición que comprende estas células puede administrarse por vía parenteral. Dicha administración puede ser una administración intravenosa. Dicha administración puede realizarse directamente mediante inyección dentro de un tumor.

En determinados casos, las células se administran a un paciente junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después de) cualquier número de modalidades de tratamiento relevantes, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento con agentes tales como terapia antiviral, cidofovir e interleucina-2, El tratamiento con citarabina (también conocido como ARA-C) o natalizimab para pacientes con EM o el tratamiento con efalizimab para pacientes con psoriasis u otros tratamientos para pacientes con PML. En casos adicionales, los linfocitos T de la invención pueden usarse en combinación con quimioterapia, radiación, agentes inmunosupresores, tal como ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos u otros agentes inmunoablativos tal como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3 u otras terapias de anticuerpos, citoxina, fludaribina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micoplienólico, esteroides, FR901228, citocinas e irradiación. Estos fármacos inhiben la calcineurina fosfatasa dependiente de calcio (ciclosporina y FK506) o inhiben la cinasa p70S6 que es importante para la señalización inducida por el factor de crecimiento (rapamicina) (Henderson, Naya *et al.* 1991; Liu, Albers *et al.* 1992; Bierer, Hollander *et al.* 1993).

En un caso adicional, las composiciones celulares de la presente invención se administran a un paciente junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o después de) un trasplante de médula ósea, terapia ablativa de linfocitos T que utiliza agentes de quimioterapia, tales como, fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida o anticuerpos, tales como OKT3 o CAMPATH.

En otro caso, las composiciones celulares de la presente invención se administran después de la terapia ablativa de linfocitos B, tales como agentes que reaccionan con CD20, por ejemplo, Rituxan. Por ejemplo, en una realización, los sujetos pueden someterse a un tratamiento estándar con dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante de células madre de sangre periférica. En determinados casos, después del trasplante, los sujetos reciben una infusión de las células inmunes expandidas de la presente invención. En un caso adicional, las células expandidas se administran antes o después de la cirugía.

En determinados casos, las células que expresan scCAR anti-CLL1 se administran a un paciente junto (por ejemplo, antes, simultáneamente o después) con un fármaco seleccionado de aracitina, arabinósido de citosina, amsacrina, daunorrubicina, idarrubicina, novantrona, mitoxantrona, vepesid, etopósido (VP16), *tríóxido de arsénico*, *ácido transretinoico*, *combinación de trióxido de arsénico*, *ácido transretinoico*, mecloretamina, procarbazona, clorambucilo, y una combinación de los mismos. En estos casos, las células que expresan scCAR anti-CLL1 pueden ser resistentes al fármaco particular o combinación de fármacos que se administran junto con células que expresan scCAR anti-CLL1.

En otros casos, las células que expresan scCAR anti-CLL1 se administran a un paciente junto con un fármaco seleccionado de citarabina, antraciclina, 6-tioguanina, hidroxiurea, prednisona, y una combinación de los mismos.

#### 60 Otras definiciones

- A menos que se especifique de otro modo, "un", "una", "el", "la", y "al menos uno/a" se usan indistintamente y significan uno o más de uno.- Los residuos de aminoácidos en una secuencia polipeptídica se designan en el presente documento de acuerdo con el código de una letra, en donde, por ejemplo, Q significa Gln o residuo de glutamina, R significa Arg o residuo de arginina y D significa Asp o residuo de ácido aspártico.

- Sustitución de aminoácido significa el reemplazo de un residuo de aminoácido por otro, por ejemplo, el reemplazo de un residuo de arginina con un residuo de glutamina en una secuencia peptídica es una sustitución de aminoácidos.
- 5 - Los nucleótidos se designan del siguiente modo: se usa un 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.
- 10 - "Como se usan en el presente documento, "ácido nucleico" o "polinucleótidos" se refieren a nucleótidos y/o polinucleótidos, tal como ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), oligonucleótidos, fragmentos generados por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y fragmentos generados por cualquiera de ligadura, escisión, acción de endonucleasa y acción de exonucleasa. Las moléculas de ácido nucleico pueden estar compuestas por monómeros que son nucleótidos de origen natural (tales como ADN y ARN) o análogos de nucleótidos de origen natural (por ejemplo, formas enantioméricas de nucleótidos de origen natural) o una combinación de ambos. Los nucleótidos modificados pueden tener alteraciones en restos de azúcar y/o en restos de bases de pirimidina o purina. Las modificaciones de azúcar incluyen, por ejemplo, reemplazo de uno o más grupos hidroxilo con halógenos, grupos alquilo, aminas y grupos azido, o los azúcares pueden funcionalizarse como éteres o ésteres. Además, todo el resto de azúcar puede ser reemplazado por estructuras similares estérica y electrónicamente, tales como azúcares de aza y análogos de azúcar carbocíclico. Los ejemplos de modificaciones en un resto base incluyen purinas y pirimidinas alquiladas, purinas o pirimidinas aciladas, u otros sustitutos heterocíclicos bien conocidos. Los monómeros de ácido nucleico pueden estar unidos mediante enlaces fosfodiéster o análogos de dichos enlaces. Los ácidos nucleicos pueden ser monocatenarios o bicatenarios.
- 15 - Por "vector de liberación" o "vectores de liberación" se entiende cualquier vector de liberación que se puede usar en la presente invención para poner en contacto celular (es decir, "contactar") o liberar dentro de células o compartimentos subcelulares (es decir, "introducir") agentes/sustancias químicas y moléculas (proteínas o ácidos nucleicos) necesarios en la presente invención. Incluye, pero sin limitación, vectores de liberación liposómicos, vectores de liberación víricos, vectores de liberación de fármacos, vehículos químicos, vehículos poliméricos, lipoplexos, poliplexos, dendrímeros, microburbujas (medios de contraste de ultrasonidos), nanopartículas, emulsiones u otros vectores de transferencia apropiados. Estos vectores de liberación permiten la liberación de moléculas, sustancias químicas, macromoléculas (genes, proteínas) u otros vectores, tales como plásmidos, péptidos desarrollados por Diatos. En estos casos, los vectores de liberación son vehículos de moléculas. Por "vector de liberación" o "vectores de liberación" también se entienden métodos de administración para realizar la transfección.
- 20 - Los términos "vector" o "vectores" se refieren a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Un "vector" en la presente invención incluye, pero sin limitación, un vector viral, un plásmido, un vector de ARN o una molécula de ARN o ADN lineal o circular que puede consistir en ácidos nucleicos cromosómicos, no cromosómicos, semisintéticos o sintéticos. Los vectores preferidos son aquellos capaces de replicación autónoma (vector episomal) y/o expresión de ácidos nucleicos a los que están unidos (vectores de expresión). Los expertos en la técnica conocen un gran número de vectores adecuados y están disponibles comercialmente.
- 25 - Los vectores virales incluyen retrovirus, adenovirus, parvovirus (por ejemplo, virus adenoasociados), coronavirus, virus de ARN de cadena negativa, tales como ortomixovirus (por ejemplo, virus de la gripe), rabdovirus (por ejemplo, virus de la rabia y virus de la estomatitis vesicular), paramixovirus (por ejemplo, sarampión y Sendai), virus de ARN de cadena positiva, tales como picornavirus y alfavirus, y virus de ADN de doble cadena, incluyendo adenovirus, virus del herpes (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 el virus Norwalk, togavirus, flavivirus, reovirus, papovavirus, hepadnavirus y virus de la hepatitis, por ejemplo. Los ejemplos de retrovirus incluyen: leucosis-sarcoma aviar, tipo C de mamífero, virus de tipo B, virus de tipo D, grupo HTLV-BLV, lentivirus, espumavirus (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, En *Fundamental Virology*, Tercera edición, B. N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1996).
- 30 - Por "vector lentiviral" se entiende vectores lentivirales basados en el VIH que son muy prometedores para la liberación de genes debido a su capacidad de empaquetamiento relativamente grande, inmunogenicidad reducida y su capacidad para transducir de manera estable con alta eficiencia una amplia gama de diferentes tipos de células. Los vectores lentivirales generalmente se generan después de la transfección transitoria de tres (empaquetamiento, envoltura y transferencia) o más plásmidos en las células productoras. Como el VIH, los vectores lentivirales entran en la célula diana a través de la interacción de las glucoproteínas de la superficie viral con los receptores en la superficie celular. Al entrar, el ARN del virus sufre transcripción inversa, que está mediada por el complejo de transcriptasa inversa del virus. El producto de la transcripción inversa es un ADN viral lineal bicatenario, que es el sustrato para la integración viral en el ADN de las células infectadas. Por
- 35
- 40
- 45

Los vectores virales incluyen retrovirus, adenovirus, parvovirus (por ejemplo, virus adenoasociados), coronavirus, virus de ARN de cadena negativa, tales como ortomixovirus (por ejemplo, virus de la gripe), rabdovirus (por ejemplo, virus de la rabia y virus de la estomatitis vesicular), paramixovirus (por ejemplo, sarampión y Sendai), virus de ARN de cadena positiva, tales como picornavirus y alfavirus, y virus de ADN de doble cadena, incluyendo adenovirus, virus del herpes (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 el virus Norwalk, togavirus, flavivirus, reovirus, papovavirus, hepadnavirus y virus de la hepatitis, por ejemplo. Los ejemplos de retrovirus incluyen: leucosis-sarcoma aviar, tipo C de mamífero, virus de tipo B, virus de tipo D, grupo HTLV-BLV, lentivirus, espumavirus (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, En *Fundamental Virology*, Tercera edición, B. N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, 1996).

- Por "vector lentiviral" se entiende vectores lentivirales basados en el VIH que son muy prometedores para la liberación de genes debido a su capacidad de empaquetamiento relativamente grande, inmunogenicidad reducida y su capacidad para transducir de manera estable con alta eficiencia una amplia gama de diferentes tipos de células. Los vectores lentivirales generalmente se generan después de la transfección transitoria de tres (empaquetamiento, envoltura y transferencia) o más plásmidos en las células productoras. Como el VIH, los vectores lentivirales entran en la célula diana a través de la interacción de las glucoproteínas de la superficie viral con los receptores en la superficie celular. Al entrar, el ARN del virus sufre transcripción inversa, que está mediada por el complejo de transcriptasa inversa del virus. El producto de la transcripción inversa es un ADN viral lineal bicatenario, que es el sustrato para la integración viral en el ADN de las células infectadas. Por
- 60
- 65

"vectores lentivirales integrativos (o LV)", se entienden dichos vectores como ejemplo no limitante, que son capaces de integrarse en el genoma de una célula diana. Por el contrario, por "vectores lentivirales no integrativos (o NILV)" se entiende vectores de liberación de genes eficientes que no se integran el genoma de una célula diana a través de la acción de la integrasa del virus.

- 5
- Los vectores y vectores de liberación pueden asociarse o combinarse con cualquier técnica de permeabilización celular, tales como sonoporación o electroporación o derivados de estas técnicas.
  - Por célula o células se entiende cualquier célula viva eucariota, células primarias y líneas celulares derivadas de estos organismos para cultivos *in vitro*.
  - Por "célula primaria" o "células primarias" se entiende células tomadas directamente de tejido vivo (es decir, material de biopsia) y establecidas para el crecimiento *in vitro*, que han sufrido muy pocas duplicaciones de población y, por lo tanto, son más representativos de los principales componentes funcionales y características de los tejidos de los que derivan, en comparación con líneas celulares tumorigénicas continuas o inmortalizadas artificialmente.

10

Como ejemplos no limitantes, las líneas celulares pueden seleccionarse 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.

15

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

20

- por "mutación" se entiende la sustitución, eliminación, 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 polipeptídica. 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.

25

- por "variante(s)", se entiende una variante repetida, una variante, una variante de unión a ADN, una variante de una nucleasa TALE, una variante de polipéptido obtenida por mutación o reemplazo de al menos un residuo en la secuencia de aminoácidos de la molécula precursora.

30

- por "variante funcional" se entiende un mutante catalíticamente activo de una proteína o un dominio de proteína; dicho mutante puede tener la misma actividad en comparación con su proteína precursora o dominio de proteína o propiedades adicionales, o actividad más alta o más baja.

35

- "Identidad", se refiere a la identidad de secuencia entre dos moléculas de ácido nucleico o polipéptidos. La identidad se puede determinar comparando una posición en cada secuencia que se puede alinear a efectos 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 las secuencias de ácido nucleico o de aminoácidos va en función del número de nucleótidos idénticos o coincidentes en las posiciones compartidas por las secuencias de ácido nucleico. Se pueden usar 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 secuencia GCG (Universidad de Wisconsin, Madison, Wis.), y se pueden usar con, por ejemplo, una configuración predeterminada. Por ejemplo, se contemplan polipéptidos que tienen al menos un 70 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o un 99 % de identidad con polipéptidos específicos descritos en el presente documento y que preferentemente exhiben sustancialmente las mismas funciones, así como polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos.

40

- "similitud" describe la relación entre las secuencias de aminoácidos de dos o más polipéptidos. BLASTP también se puede usar para identificar una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87,5 %, 90 %, 92,5 %, 95 %, 97,5 %, 98 %, 99 % de similitud de secuencia con una secuencia de aminoácidos de referencia usando una matriz de similitud tal como BLOSUM45, BLOSUM62 o BLOSUM80. A menos que se indique de otro modo, una puntuación de similitud se basará en el uso de BLOSUM62. Cuando se usa BLASTP, el porcentaje de similitud se basa en la puntuación de positivos de BLASTP y el porcentaje de identidad de secuencia se basa en la puntuación de identidades 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 "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. Las secuencias de aminoácidos que tienen estos grados de identidad o similitud o cualquier grado intermedio de identidad de similitud con las secuencias de aminoácidos

divulgadas en el presente documento se contemplan y se incluyen en esta divulgación. Las secuencias de polinucleótidos de polipéptidos similares se deducen usando el código genético y se pueden obtener por medios convencionales. Por ejemplo, una variante funcional de pTalfa puede tener un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87,5 %, 90 %, 92,5 %, 95 %, 97,5 %, 98 %, 99 % de similitud de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107 tal como se divulga en el documento WO2013176916. Un polinucleótido que codifica una variante funcional de este tipo se produciría mediante la traducción inversa de su secuencia de aminoácidos utilizando el código genético.

El término "sujeto" o "paciente", como se usa en el presente documento, incluye todos los miembros del reino animal, incluidos los primates no humanos y los seres humanos.

El término "recidiva" se refiere a una situación, en la que un sujeto o un mamífero, que ha tenido una remisión del cáncer después de la terapia, tiene un retorno de las células cancerosas.

El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia, en la que un sujeto o un mamífero, incluso después de un tratamiento intensivo, tiene células cancerosas residuales en su cuerpo.

La expresión "resistencia a fármacos" se refiere a la condición cuando una enfermedad no responde al tratamiento de un fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca (o resistencia primaria), lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad deja de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad había respondido anteriormente (resistencia secundaria). En determinadas realizaciones, la resistencia a fármacos es intrínseca. En determinadas realizaciones, la resistencia a fármacos es adquirida.

El término "neoplasia hematológica" o "cáncer hematológico" se refiere a un cáncer de la médula ósea y/o tejido linfático del cuerpo. Ejemplos de neoplasias hematológicas incluyen, en particular, leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de tres linajes (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), y otras patologías relacionadas con AM.

El término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre, incluyendo, en particular, leucemia mieloide aguda o leucemia mielógena aguda (AML).

La descripción escrita anteriormente de la invención proporciona una manera y proceso de hacerla y usarla de tal manera que cualquier experto en esta técnica esté habilitado para hacerla y usarla, estando esta habilitación proporcionada en particular para la materia objeto de las reivindicaciones adjuntas, que forman parte de la descripción original.

Cuando se indique un límite numérico o un intervalo en el presente documento, se incluyen los puntos extremos. Además, todos los valores y subintervalos dentro de un límite o intervalo numérico se incluyen específicamente como si se hubieran escrito explícitamente.

Habiendo descrito generalmente la presente invención, se puede obtener una mayor comprensión haciendo referencia a determinados ejemplos específicos, que se proporcionan en el presente documento solo con fines ilustrativos y no se pretende que sean limitantes, a menos que se especifique lo contrario.

## Ejemplos

### MÉTODOS GENERALES

#### 50 *Cultivos de linfocitos T primarios*

Se purificaron linfocitos T a partir de muestras de capa leucocitaria proporcionadas por EFS (Etablissement Français du Sang, París, Francia) usando medio de densidad en gradiente Ficoll. Se recuperó la capa de PBMC y los linfocitos T se purificaron usando un kit de enriquecimiento de linfocitos T disponible comercialmente. Los linfocitos T purificados se activaron en medio X-Vivo™-15 (Lonza) complementado con 20 ng/ml de IL-2 humana, humana al 5 % y activador de linfocitos T humanos Dynabeads CD3/CD28 en una relación 1:1 de perlas:células (Life Technologies).

#### 60 *Transfección de ARNm de scCAR*

Las transfecciones se realizaron el Día 4 o el Día 11 después de la purificación y la activación de los linfocitos T. Se transfectaron 5 millones de células con 15 µg de ARNm que codificaba las diferentes construcciones de scCAR. Los ARNm de scCAR se produjeron utilizando transfecciones de ARNm polimerasa T7 realizadas con tecnología Cytopulse, aplicando dos pulsos de 0,1 mS a 3000 V/cm seguidos de cuatro pulsos de 0,2 mS a 325 V/cm en cubetas con huecos de 0,4 cm en un volumen final de 200 µl de "tampón de citoporción T" (BTX Harvard Apparatus). Las células se diluyeron inmediatamente en medio X-Vivo™-15 y se incubaron a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %.

Se añadió IL-2 2 h después de la electroporación a 20 ng/ml.

*Ensayo de desgranulación (movilización de CD107a)*

5 Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (40.000 células/pocillo), junto con una cantidad igual de células que expresaban diversos niveles de la proteína CLL1. Los cocultivos se mantuvieron en un volumen final de 100 µl de medio X-Vivo™-15 (Lonza) durante 6 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. La tinción de CD107a se realizó durante la estimulación celular, mediante la adición de un anticuerpo anti-CD107a fluorescente al comienzo del cocultivo, junto con 1 µg/ml de anti-CD49d, 1 µg/ml de anti-CD28, y una solución de monensina 1x. Después del periodo de incubación de 6 h, las células se tiñeron con un colorante de viabilidad fijable y anti-CD8 conjugado con fluorocromo y se analizaron mediante citometría de flujo. La actividad de desgranulación se determinó como el % de células CD8+/CD107a+, y determinando la señal de intensidad de fluorescencia media (MFI) para la tinción de CD107a entre células CD8+. Los ensayos de desgranulación se realizaron 24 h después de la transfección del ARNm.

15 *Ensayo de liberación de IFN gamma*

Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (40.000 células/pocillo), junto con líneas celulares que expresan diversos niveles de la proteína CLL1. Los cocultivos se mantuvieron en un volumen final de 100 µl de medio X-Vivo™-15 (Lonza) durante 24 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de este periodo de incubación, las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos y los sobrenadantes se recuperaron en una nueva placa. La detección de IFN gamma en los sobrenadantes del cultivo celular se realizó mediante un ensayo ELISA. Los ensayos de liberación de IFN gamma se realizaron iniciando los cocultivos celulares 24 h después de la transfección del ARNm.

*Ensayo de citotoxicidad*

25 Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (100.000 células/pocillo), junto con 10.000 células diana (que expresan CLL1) y 10.000 células de control (CLL1neg) en el mismo pocillo. Las células diana y de control se marcaron con colorantes intracelulares fluorescentes (CFSE o Cell Trace Violet) antes de cocultivarlas con linfocitos T scCAR+. Los cocultivos se incubaron durante 4 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de este periodo de incubación, las células se marcaron con un colorante de viabilidad fijable y se analizaron mediante citometría de flujo. Se determinó la viabilidad de cada población celular (células diana o células de control CLL1neg) y se calculó el % de lisis celular específica. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron 48 h después de la transfección del ARNm.

35 *Transducción de linfocitos T*

La transducción de linfocitos T con vectores lentivirales recombinantes de expresión de scCAR se realizó tres días después de la purificación/activación de linfocitos T. La detección de scCAR en la superficie de los linfocitos T se realizó usando una proteína recombinante que consistía en la fusión del dominio extracelular de la proteína CLL1 humana, junto con un fragmento Fc de IgG1 murina. La unión de esta proteína a la molécula scCAR se detectó con un anticuerpo secundario conjugado con fluorocromo dirigido a la porción Fc de ratón de la proteína, y se analizó por citometría de flujo.

*Modelo de ratón antitumoral*

45 A ratones NOG inmunodeficientes se les inyectó por vía intravenosa (iv) células MOLM13-luciferasa que expresaban CLL1 como un modelo de ratón de xenoinjerto de AML. Opcionalmente, los ratones recibieron un tratamiento contra el cáncer. A continuación, a los ratones se les inyectó iv (2 o 7 días después de la inyección de la línea de células tumorales) diferentes dosis de linfocitos T scCAR+ a ensayar, o linfocitos T que no se transdujeron con el vector lentiviral de scCAR. Las señales bioluminiscentes se determinaron el día de la inyección de linfocitos T (D0), en D7, 14, 21, 28 y 40 después de la inyección de linfocitos T para seguir la progresión tumoral en los diferentes animales.

Ejemplo 1: Proliferación de células inactivadas con TCRalfa que expresan un scCAR CLL1

55 Se diseñaron y se produjeron nucleasas TALE heterodimérica dirigidas a dos secuencias de 17 pb de longitud (denominadas semidianas) separadas por un espaciador de 15 pb dentro del gen de la región de cadena constante alfa del receptor de linfocitos T (TRAC). Cada semidiana es reconocida por repeticiones de las seminucleasas TALE enumeradas en la Tabla 10.

**Tabla 10:** Nucleasas TAL dirigidas al gen TCRalfa

Diana	Secuencia diana	Secuencia de repetición	Seminucleasa TALE
TRAC_T01	TTGTCCACAGATATCC Agaaccctgaccctg CCGTGTACCAGCTGAGA (SEQ ID NO: 114)	TRAC_T01-L repetida (SEQ ID NO: 115)	TRAC_T01-L TALEN (SEQ ID NO: 117)
		TRAC_T01-R repetida (SEQ ID NO: 116)	TRAC_T01-R TALEN (SEQ ID NO: 118)

Cada construcción de nucleasa TALE se subclonó usando digestión con enzimas de restricción en un vector de expresión de mamífero bajo el control del promotor T7. El ARNm que codifica la secuencia genómica TRAC que escinde la nucleasa TALE se sintetizó a partir del plásmido que llevaba la secuencia codificante cadena abajo del promotor T7.

Se transfectaron linfocitos T purificados preactivados durante 72 horas con perlas recubiertas con antiCD3/CD28 con cada uno de los 2 ARNm que codificaban ambas seminucleasas TALE TRAC\_T01. 48 horas después de la transfección, diferentes grupos de linfocitos T del mismo donante se transdujeron respectivamente con un vector lentiviral que codificaba uno de los scCAR anti-CLL1 descritos anteriormente (SEQ ID NO: 35 a 112). 2 días después de la transducción, las células CD3<sup>NEG</sup> se purificaron usando perlas magnéticas anti-CD3 y 5 días después de la transducción se reactivaron las células con anti-CD28 soluble (5 µg/ml).

Se siguió la proliferación celular durante hasta 30 días después de la reactivación contando las células 2 veces por semana. Se observó un aumento de la proliferación en células inactivadas con TCR alfa que expresaban los scCAR de CLL1, especialmente cuando se reactivaron con anti-CD28, en comparación con las células no transducidas.

Para investigar si los linfocitos T humanos que expresan scCAR CLL1 muestran un estado activado, la expresión del marcador de activación CD25 se analiza mediante FACS 7 días después de la transducción. Las células purificadas transducidas con el vector lentiviral que codifica scCAR CLL1 ensayaron la expresión de CD25 en su superficie con el fin de evaluar su activación en comparación con las células no transducidas. Se espera un aumento de la expresión de CD25 tanto en condiciones de reactivación de CD28 como en condiciones de no reactivación.

#### Ejemplo 2: Construcción de scCAR CLL1 usando diversos fragmentos de anticuerpo anti-CLL1

##### *Cultivos de linfocitos T primarios*

Se purificaron linfocitos T a partir de muestras de capa leucocitaria proporcionadas por EFS (Etablissement Français du Sang, París, Francia) utilizando medio de densidad en gradiente Ficoll (Ficoll Paque PLUS/GE Healthcare Life Sciences). Se recuperó la capa de PBMC y los linfocitos T se purificaron usando un kit de enriquecimiento de linfocitos T disponible comercialmente (Stem Cell Technologies). Los linfocitos T purificados se activaron en medio X-Vivo™-15 (Lonza) complementado con 20 ng/ml de IL-2 humana (Miltenyi Biotec), suero humano al 5 % (Sera Laboratories) y activador de linfocitos T humanos Dynabeads CD3/CD28 en una relación 1:1 de perlas:células (Life Technologies). Después de la activación, las células se cultivaron y se mantuvieron en medio X-Vivo™-15 (Lonza) complementado con 20 ng/ml de IL-2 humana (Miltenyi Biotec) y suero humano al 5 % (Sera Laboratories)

##### *Transfección de ARNm de scCAR*

Las transfecciones se realizaron el Día 4 o el Día 11 después de la purificación y la activación de los linfocitos T. Se transfectaron 5 millones de células con 15 µg de ARNm que codifica las diferentes construcciones de scCAR. Los ARNm de scCAR se produjeron usando el kit mMESSAGING mMACHINE T7 (Life Technologies) y se purificaron usando columnas RNeasy Mini Spin (Qiagen). Las transfecciones se realizaron usando tecnología Cytopulse, aplicando dos pulsos de 0,1 mS a 3000 V/cm seguidos de cuatro pulsos de 0,2 mS a 325 V/cm en cubetas con huecos de 0,4 cm en un volumen final de 200 µl de "tampón de citoporación T" (BTX Harvard Apparatus). Las células se diluyeron inmediatamente en medio X-Vivo™-15 (Lonza) y se incubaron a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Se añadió IL-2 (de Miltenyi Biotec 2 h después de la electroporación a 20 ng/ml).

##### *Ensayo de desgranulación (movilización de CD107a)*

Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (40.000 células/pocillo), junto con una cantidad igual de células que expresaban o no la proteína CLL1. Los cocultivos se mantuvieron en un volumen final de 100 µl de medio X-Vivo™-15 (Lonza) durante 6 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. La tinción de CD107a se realizó durante la estimulación celular, mediante la adición de un anticuerpo anti-CD107a fluorescente (conjugado con APC, de Miltenyi Biotec) al comienzo del cocultivo, junto con 1 µg/ml de anti-CD49d (BD Pharmingen), 1 µg/ml de anti-CD28 (Miltenyi Biotec), y una solución de monensina 1x (eBioscience). Después del periodo de incubación de 6 h, las células se tiñeron con un colorante de viabilidad fijable (eFluor 780, de eBioscience) y anti-CD8 conjugado con fluorocromo (Miltenyi Biotec conjugado con PE) y se analizaron mediante citometría de flujo. La actividad de desgranulación se determinó como el % de células CD8+/CD107a+, y determinando la señal de intensidad de fluorescencia media (MFI) para la tinción de CD107a entre células CD8+. Los ensayos de desgranulación se realizaron 24 h después de la transfección del ARNm.

##### *Ensayo de liberación de IFNgamma*

Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (40.000 células/pocillo), junto con líneas celulares que expresaban o no la proteína CLL1. Los cocultivos se mantuvieron en un volumen final de 100 µl de medio X-Vivo™-15 (Lonza) durante 24 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de este periodo de incubación, las placas se centrifugaron a

1500 rpm durante 5 minutos y los sobrenadantes se recuperaron en una nueva placa. La detección de IFN gamma en los sobrenadantes de cultivos celulares se realizó mediante un ensayo ELISA (kit de ELISA de IFN gamma humano Quantikine, de R&D Systems). Los ensayos de liberación de IFN gamma se realizaron iniciando los cocultivos celulares 24 h después de la transfección del ARNm.

5 *Ensayo de citotoxicidad*

10 Se incubaron linfocitos T en placas de 96 pocillos (100.000 células/pocillo), junto con 10.000 células diana (que expresan CLL1) y 10.000 células de control (CLL1neg) en el mismo pocillo. Las células diana y de control se marcaron con colorantes intracelulares fluorescentes (CFSE o Cell Trace Violet, de Life Technologies) antes de cocultivarlas con linfocitos T scCAR+. Los cocultivos se incubaron durante 4 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de este periodo de incubación, las células se marcaron con un colorante de viabilidad fijable (eFluor 780, de eBioscience) y se analizaron mediante citometría de flujo. Se determinó la viabilidad de cada población celular (células diana o células de control CLL1neg) y se calculó el % de lisis celular específica. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron 48 h después de la transfección del ARNm.

15 Receptores de antígeno quimérico monocatenario anti-CLL1 ilustrativos

20 **sc SC02-357-CAR-v1** (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.35)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSGGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
 GSPNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGG  
 GGS<sup>1</sup>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
 SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYI  
 FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP  
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**sc SC02-357-CAR-v2** (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.36)

25 MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSGGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
 GSPNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGG  
 GGS<sup>1</sup>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
 SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGRKLL  
 YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
 DPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**sc SC02-357-CAR-v3** (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.37)

30 MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSGGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
 GSPNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGG  
 GGS<sup>1</sup>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
 SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTTAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI  
 WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ  
 GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

**sc SC02-357-CAR-v4** (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 38)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGS DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKITTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIS  
FFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ  
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc SC02-357-CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.39)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGS DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc SC02-357-CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.40)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGS DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc SC02-378 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 41)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGGFFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGS DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYI  
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD  
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc SC02-378 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.42)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKLL  
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc SC02-378 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.43)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI  
WAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ  
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG  
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc SC02-378 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 44)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIS  
FFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ  
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc SC02-378 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.45)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc SC02-378 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.46 )

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSSSGFFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT  
TQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNP  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQLGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc SC02-161 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.47)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYI  
FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP  
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQLGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc SC02-161 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 48)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKLL  
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQLGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc SC02-161 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.49)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI  
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ  
GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
LYQLGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc SC02-161 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.50)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCVVSAGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIS  
FFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ  
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
LYQLGLSTATKDTYDALHMQALPPR

20

sc SC02-161 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.51)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP  
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc SC02-161 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.52)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVS GGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHS  
GSPNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQTTAGSFDYWGQGLTVVSSGGGGSGGGSGG  
GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTIS  
SLQPEDFATYYCQSYSTPPTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT  
QEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP  
5 QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M26 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.53)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN  
DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYYGYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGS  
GGGSDIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSGSDYSL  
10 TISSESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKL  
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M26 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.54)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN  
DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYYGYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGGS  
GGGSDIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSGSDYSL  
15 TISSESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M26 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.55)

MALPVTALLLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN]  
[DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYGYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSRSDYSL]  
[TISSLESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKR]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD  
IYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY  
QQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M26 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.56)

MALPVTALLLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN]  
[DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYGYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSRSDYSL]  
[TISSLESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKR]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD  
IISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPA  
YQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc M26 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.57)

MALPVTALLLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN]  
[DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYGYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSRSDYSL]  
[TISSLESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ  
TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN  
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc M26 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.58)

MALPVTALLLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFIHWVKQKPGQGLEWIGFINPYN]  
[DGSKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCTRDDGYGYAMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRATQELSGYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSRSDYSL]  
[TISSLESEDFADYYCLQYAIYPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPV  
QTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN  
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc M31 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.59)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTKYNEKFKGKATLSDTSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGQTTLVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR  
TDFTLTIDPVEADDAATYQCQNNYDPWTFGGGKLEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC  
KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
ALPPR

sc M31 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.60)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTKYNEKFKGKATLSDTSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGQTTLVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR  
TDFTLTIDPVEADDAATYQCQNNYDPWTFGGGKLEIK]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFLTRFSV  
VKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD

5

VLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM  
QALPPR

sc M31 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 61)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTKYNEKFKGKATLSDTSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGQTTLVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR  
TDFTLTIDPVEADDAATYQCQNNYDPWTFGGGKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSR  
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
RRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc M31 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.62)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTKYNEKFKGKATLSDTSSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGQTTLVSS]GGGGSGGGGS  
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR  
TDFTLTIDPVEADDAATYQCQNNYDPWTFGGGKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
GLDFACDIISFFLALTSTALLFLFLTRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFS  
RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
ERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc M31 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 63)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
NDGTYNEKFKGKATLTSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGGTTLVKVS[GGGGSGGGGS]
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR]
TDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNYDPWTFGGGTTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP
FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMG
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M31 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.64)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
NDGTYNEKFKGKATLTSSTAYMELNSLTSEDSAVYFCARPIYFDNDYFDYWGGGTTLVKVS[GGGGSGGGGS]
GGGGS[TIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSR]
TDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNYDPWTFGGGTTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQ
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEM
GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc G4 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.65)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQTSVTVSS[GGGGSGGGG]
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGTTKLEIK[GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLVLLSLVITLYCKRGRK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGR
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc G4 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.66)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQTSVTVSS[GGGGSGGGG]
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGTTKLEIK[GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRK
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRRGR
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc G4 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 67)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWWKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLTSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
[LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc G4 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 68)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWWKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLTSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
[LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGKLEIK]TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA
CDIISFFLALTSTALLFLLFLLTRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADA
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc G4 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 69)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWWKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLTSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
[LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPV
QTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc G4 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.70)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWWKQSHEKNLEWIGPINPYN]
DGTIYNPNFKGKATLTVDKASSTAYMELLSLTSDPAVYYCARTDDYDDYTMDYWGQGTSTVTVSS]GGGGSGGGG
SGGGGS[EIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASHDISNYLNWYQQKPDGTLKLLIYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS]
[LTISNLEQEDIATYFCQQGKTLWTFGGGKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLTRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRP
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc M22 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.71)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQNLNSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDP  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLS  
LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR  
REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYD  
ALHMQALPPR

sc M22 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.72)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQNLNSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDP  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFF  
LTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG  
RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTY  
DALHMQALPPR

5

sc M22 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.73)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQNLNSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDP  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG  
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL  
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI  
GMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc M22 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.74)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQNLNSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDP  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG  
GAVHTRGLDFACDIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGC  
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS  
EIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc M22 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.75)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQTSVTVSSGGGGGGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQNLNLSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK  
DTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLL  
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLSRREEYDVLDRRGR  
DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M22 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.76)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGNIDP  
SDTETHYNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAIYYGNPSYYAMDYWGQTSVTVSSGGGGGGG  
GGSGGGGSDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQNLNLSGNQKLYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD  
RFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNDYSYPFTFGAGTKLELKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK  
DTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLSRREEYDVLDRRGR  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

5

sc M29 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.77)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYYDYDYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDRYSFSI  
SNLEPEDIATYYCLQDYDLWTFGGGKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIF  
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLSRREEYDVLDRRGRDPE  
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

10

sc M29 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.78)

MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYYDYDYFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDRYSFSI  
SNLEPEDIATYYCLQDYDLWTFGGGKLEIKGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKLLY  
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLSRREEYDVLDRRGRD  
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

15

sc M29 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.79)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
[NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYDYDYFDYWGQGTTLTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSRDYSFSI]
[SNLEPEDIATYYCLQYDYLWTFGGGKLEIK]ITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ
GQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc M29 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.80)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
[NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYDYDYFDYWGQGTTLTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSRDYSFSI]
[SNLEPEDIATYYCLQYDYLWTFGGGKLEIK]ITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIIS
FFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ
QGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDH
GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

5

sc M29 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.81)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
[NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYDYDYFDYWGQGTTLTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSRDYSFSI]
[SNLEPEDIATYYCLQYDYLWTFGGGKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

sc M29 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.82)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPY]
[NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARYDYDYFDYWGQGTTLTVSS]GGGGSGGGGSG
GGGS[DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSRDYSFSI]
[SNLEPEDIATYYCLQYDYLWTFGGGKLEIK]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc M2 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.83)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSESAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQTSVTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLD SGVPERFSGSRSGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRR  
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M2 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.84)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSESAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQTSVTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLD SGVPERFSGSRSGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLT LRFSVVKRGR  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRR  
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

5 R

sc M2 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 85)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSESAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQTSVTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLD SGVPERFSGSRSGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA  
CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP  
AYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK  
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

10

sc M2 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.86)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSESAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQTSVTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLD SGVPERFSGSRSGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA  
CDIISFFLALTSTALLFLLFLT LRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA  
PAYQQGNQLYNELNLRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG  
KHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

15

sc M2 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 87)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDGSGVPERFSGSRGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M2 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.88)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLRQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYFMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY  
NDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCTRDDGYDYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGS[DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVYLSWLQKPDGTIKRLIYAASLDGSGVPERFSGSRGSDY  
SLTISSLESEDFADYYCLQYASYPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

5

TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMR  
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M5 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.89)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGS[D  
IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF  
TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGKLEIK[GLAVSTISSFFPPGYQ]IYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRK  
LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGR  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

10

sc M5 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.90)

MALPVTALLPLALLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGS[D  
IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF  
TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGKLEIK[GLAVSTISSFFPPGYQ]IISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRK  
KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGR  
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

15

sc M5 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.91 )

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK]  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSS[GGGGSGGGGSGGGGS]  
IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF  
TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIK[TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC  
DIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA  
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK  
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M5 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.92)

5 MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK]  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSS[GGGGSGGGGSGGGGS]

IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF  
TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIK[TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC  
DIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP  
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK  
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M5 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.93)

10 MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK]  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSS[GGGGSGGGGSGGGGS]  
IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF

TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT  
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPV  
QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR  
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc M5 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.94)

MALPVTALLPLALLLHAARP[EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPEK]  
GDTAYASKFQDKATITSDTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTLTGRFDYWGQGTTLTVSS[GGGGSGGGGSGGGGS]  
IVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNNLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF

TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYSYRTFGGGTKLEIK[EPKSPDKTHTCPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT  
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFFLTRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

15

sc G12 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.95)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLKQTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQNNEDPYTFGGGKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK  
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR

5 sc G12 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.96)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLKQTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQNNEDPYTFGGGKLEIKRGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSV  
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ  
ALPPR

10 sc G12 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.97)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLKQTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQNNEDPYTFGGGKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR  
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE  
RRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc G12 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.98)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLKQTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSG  
GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQNNEDPYTFGGGKLEIKRTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR  
GLDFACDIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS  
RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
ERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15 sc G12 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.99)

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLKQTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTVTVSSGGGGSGGGGSG

20

GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSGFFLY  
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP  
FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG  
GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc G12 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.100)

MALPVTALLPLALLHAARP]QVQLQQPGAELVKPGASMKMSCKASGYTFPSSNIHWLQKTPGQGLEWIGVIYPG  
NGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCARVYNWHFDVWGAGTTTVSS]GGGGSGGGGSG  
GGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGYGDIFMLWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPARFSGSGSRT  
DFTLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPYTFGGGKLEIKR]EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIA  
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSGFFLY  
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQ  
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM  
5 GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc 21.26 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.101)

MALPVTALLPLALLHAARP]QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKRPGQGLEWIGMIHP  
SSGSTSYNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTTLTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS]QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSRALTFGAGTKLEL]GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG  
RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL  
10 PR

sc 21.26 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.102)

MALPVTALLPLALLHAARP]QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKRPGQGLEWIGMIHP  
SSGSTSYNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTTLTVSS]GGGGSGGG  
GSGGGGS]QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSRALTFGAGTKLEL]GLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFFLTLRFSVVKR  
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLK  
15 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUAL  
PPR

sc 21.26 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.103)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGMIHP  
SSGSTSNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSDRALTFGAGTKLELTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL  
DFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA  
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
RGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc 21.26 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 104)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGMIHP  
SSGSTSNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSDRALTFGAGTKLELTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL  
DFACDIISFFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS  
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER  
RRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

5

sc 21.26 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.105)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGMIHP  
SSGSTSNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSDRALTFGAGTKLELEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTP  
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGK  
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

10

sc 21.26 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO. 106)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYTFTRYWMHWVKQRPQGQLEWIGMIHP  
SSGSTSNEKVKNKATLTVDRSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDGDYYYGTGDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSQIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSINYMHWYQQKPGSSPKPWIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTS  
YSLTISRVEAEDAATYYCQQWRSDRALTFGAGTKLELEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTP  
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI  
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIISFFLALTSTALLFLLFLLRFSVVKRGRKLLYIFKQPF  
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGG  
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

15

sc 1075.7 CAR-v1 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.107)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCRASSNVISSYVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLEGLAVSTISSFFPPGYQIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR  
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR

sc 1075.7 CAR-v2 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.108)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCRASSNVISSYVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLEGLAVSTISSFFPPGYQIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVK  
RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR

5

sc 1075.7 CAR-v3 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.109)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCRASSNVISSYVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLEITTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL

10

DFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA  
DAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR  
RGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

sc 1075.7 CAR-v4 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.110)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCRASSNVISSYVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLEITTPAPRPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL  
DFACDIISFFLALTSTALLFLFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS  
ADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER  
RRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

15

sc 1075.7 CAR-v5 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.111)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSNVISSVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLELEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMIA  
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK  
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKP  
RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

sc 1075.7 CAR-v6 (SEQ ID NO.1 + SEQ ID NO.112)

MALPVTALLPLALLHAARPDIQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSAYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDG  
RNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAKEGDYDVGNYAMDYWGQGTSTVSSGGGGSGGG  
GSGGGGSENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSNVISSVHWYQQRSGASPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGS  
GTSYSLTISSVEAEDAATYYCQYSGYPLTFGAGTKLELEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMIA  
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK  
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIIFLALTSTALLFLFLTLRFVSVKGRKLLYIFKQPF  
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGG  
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

5

**REFERENCIAS:**

10 Arbiza J., Taylor G., López J.A., Furze J., Wyld S., Whyte P., Stott E.J., Wertz G., Sullender W., Trudel M., *et al.* (1992), Characterization of two antigenic sites recognized by neutralizing monoclonal antibodies directed against the fusion glycoprotein of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol.*;73 (9):2225-34.

15 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.

20 Bakker AB, Van den Oudenrijn S, Bakker AQ, Feller N, van Meijer M, Bia JA, Jongeneelen MA, Visser TJ, Bijl N, Geuijen CA, Marissen WE, Radosevic K, Throsby M, Schuurhuis GJ, Ossenkoppele GJ, de Kruif J, Goudsmit J, Kruisbeek AM, (2004) "C-type lectin-like molecule-1: a novel myeloid cell surface marker associated with acute myeloid leukemia", *Cancer Res.* 64(22):8443-50.

25 Bardenheuer, W., K. Lehmborg, *et al.* (2005). "Resistance to cytarabine and gemcitabine and *in vitro* selection of transduced cells after retroviral expression of cytidine deaminase in human hematopoietic progenitor cells". *Leukemia* 19(12): 2281-8.

30 Betts, M. R., J. M. Brenchley, *et al.* (2003). "Sensitive and viable identification of antigen-specific CD8+ T cells by a flow cytometric assay for degranulation". *J Immunol Methods* 281(1-2): 65-78.

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.

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

Brewin, J., C. Mancao, *et al.* (2009). "Generation of EBV-specific cytotoxic T cells that are resistant to calcineurin inhibitors for the treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease". *Blood* 114(23): 4792-803.

- 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.
- 5 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.
- 10 Critchlow, S. E. and S. P. Jackson (1998). "DNA end-joining: from yeast to man". *Trends Biochem Sci* 23(10): 394-8.
- Dasgupta, A., D. McCarty, *et al.* (2011). "Engineered drug-resistant immunocompetent cells enhance tumor cell killing during a chemotherapy challenge". *Biochem Biophys Res Commun* 391(1): 170-5.
- 15 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.
- Deng, D., C. Yan, *et al.* (2012). "Structural basis for sequence-specific recognition of DNA by TAL effectors". *Science* 335(6069): 720-3.
- 20 Donnelly, M. and G. Elliott (2001). "Nuclear localization and shuttling of herpes simplex virus tegument protein VP13/14". *J Virol* 75(6): 2566-74.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- Geissler, R., H. Scholze, *et al.* (2011). "Transcriptional activators of human genes with programmable DNA-specificity". *PLoS One* 6(5): e19509.
- 40 Hacke, K., J. A. Treger, *et al.* (2013). "Genetic modification of mouse bone marrow by lentiviral vector-mediated delivery of hypoxanthine-Guanine phosphoribosyltransferase short hairpin RNA confers chemoprotection against 6-thioguanine cytotoxicity". *Transplant Proc* 45(5): 2040-4.
- 45 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.
- Huang, P., A. Xiao, *et al.* (2011). "Heritable gene targeting in zebrafish using customized TALENs". *Nat Biotechnol* 29(8): 699-700.
- 50 Jena, B., G. Dotti, *et al.* (2010). "Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor". *Blood* 116(7): 1035-44.
- Jinek, M., K. Chylinski, *et al.* (2012). "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity". *Science* 337(6096): 816-21.
- 55 Jonnalagadda, M., C. E. Brown, *et al.* (2013). "Engineering human T cells for resistance to methotrexate and mycophenolate mofetil as an *in vivo* cell selection strategy". *PLoS One* 8(6): e65519.
- 60 Kalish, J. M. and P. M. Glazer (2005). "Targeted genome modification via triple helix formation". *Ann N Y Acad Sci* 1058: 151-61.
- Kushman, M. E., S. L. Kabler, *et al.* (2007). "Expression of human glutathione S-transferase P1 confers resistance to benzo[a]pyrene or benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol mutagenesis, macromolecular alkylation and formation of stable N2-Gua-BPDE adducts in stably transfected V79MZ cells co-expressing hCYP1A1". *Carcinogenesis* 28(1): 207-14.
- 65

- Larsen HØ, Roug AS, Just T, Brown GD, Hokland P (2012). "Expression of the hM1CL in acute myeloid leukemia—a highly reliable disease marker at diagnosis and during follow-up". *Cytometry B Clin Cytom.* 82(1):3-8.
- 5 Li, L., M. J. Piatek, *et al.* (2012). "Rapid and highly efficient construction of TALE-based transcriptional regulators and nucleases for genome modification". *Plant Mol Biol* 78(4-5): 407-16.
- 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.
- 10 Li, T., S. Huang, *et al.* (2011). "Modularly assembled designer TAL effector nucleases for targeted gene knockout and gene replacement in eukaryotes". *Nucleic Acids Res* 39(14): 6315-25.
- 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.
- 15 Ma, J. L., E. M. Kim, *et al.* (2003). "Yeast Mre11 and Rad1 proteins define a Ku-independent mechanism to repair double-strand breaks lacking overlapping end sequences". *Mol Cell Biol* 23(23): 8820-8.
- 20 Mahfouz, M. M., L. Li, *et al.* (2012). "Targeted transcriptional repression using a chimeric TALE-SRDX repressor protein". *Plant Mol Biol* 78(3): 311-21.
- Mahfouz, M. M., L. Li, *et al.* (2011). "De novo-engineered transcription activator-like effector (TALE) hybrid nuclease with novel DNA binding specificity creates double-strand breaks". *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(6): 2623-8.
- 25 Mak, A. N., P. Bradley, *et al.* (2012). "The crystal structure of TAL effector PthXo1 bound to its DNA target". *Science* 335(6069): 716-9.
- 30 Mali, P., L. Yang, *et al.* (2013). "RNA-guided human genome engineering via Cas9". *Science* 339(6121): 823-6.
- McLaughlin P, *et al.* (1998) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 16(8):2825-33
- 35 Miller, J. C., S. Tan, *et al.* (2011). "A TALE nuclease architecture for efficient genome editing". *Nat Biotechnol* 29(2): 143-8.
- Morbitzer, R., P. Romer, *et al.* (2011). "Regulation of selected genome loci using de novo-engineered transcription activator-like effector (TALE)-type transcription factors". *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(50): 21617-22.
- 40 Moscou, M. J. and A. J. Bogdanove (2009). "A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors". *Science* 326(5959): 1501.
- 45 Mussolino, C., R. Morbitzer, *et al.* (2011). "A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity". *Nucleic Acids Res* 39(21): 9283-93.
- Nivens, M. C., T. Felder, *et al.* (2004). "Engineered resistance to camptothecin and antifolates by retroviral coexpression of tyrosyl DNA phosphodiesterase-I and thymidylate synthase". *Cancer Chemother Pharmacol* 53(2): 107-15.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 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.
- 65 Porteus, M. H. and D. Carroll (2005). "Gene targeting using zinc finger nucleases". *Nat Biotechnol* 23(8): 967-73.

- 5 Ravetch, J.V., Perussia, B., (1989). "Alternative membrane forms of Fc gamma RIII(CD16) on human natural killer cells and neutrophils. Cell type-specific expression of two genes that differ in single nucleotide substitutions". J. Exp. Med. 170, 481-497.
- Riemer A.B., Kurz H., Klinger, M., Scheiner, O., Zielinski, C., and Jensen-Jarolim, E. (2005), Vaccination with cetuximab mimotopes and biological properties of induced anti-epidermal growth factor receptor antibodies, J Natl Cancer Inst.;97(22):1663-70
- 10 )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.
- Sander, J. D., L. Cade, *et al.* (2011). "Targeted gene disruption in somatic zebrafish cells using engineered TALENs". Nat Biotechnol 29(8): 697-8.
- 15 Sangiolo, D., M. Lesnikova, *et al.* (2007). "Lentiviral vector conferring resistance to mycophenolate mofetil and sensitivity to ganciclovir for *in vivo* T-cell selection". Gene Ther 14(21): 1549-54.
- Schweitzer, B. I., A. P. Dicker, *et al.* (1990). "Dihydrofolate reductase as a therapeutic target". Faseb J 4(8): 2441-52.
- 20 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.
- Sugimoto, Y., S. Tsukahara, *et al.* (2003). "Drug-selected co-expression of P-glycoprotein and gp91 *in vivo* from an MDR1-bicistronic retrovirus vector Ha-MDR-IRES-gp91". J Gene Med 5(5): 366-76.
- 30 Takebe, N., S. C. Zhao, *et al.* (2001). "Generation of dual resistance to 4-hydroperoxycyclophosphamide and methotrexate by retroviral transfer of the human aldehyde dehydrogenase class 1 gene and a mutated dihydrofolate reductase gene". Mol Ther 3(1): 88-96.
- Tesson, L., C. Usal, *et al.* (2011). "Knockout rats generated by embryo microinjection of TALENs". Nat Biotechnol 29(8): 695-6.
- 35 Van Rhenen A, van Dongen GA, Kelder A, Rombouts EJ, Feller N, Moshaver B, Stigter-van Walsum M, Zweegman S, Ossenkoppele GJ, Jan Schuurhuis G Blood. (2007) "The novel AML stem cell associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells. Blood, 110(7):2659-66.
- 40 Weber, E., R. Gruetzner, *et al.* (2011). "Assembly of designer TAL effectors by Golden Gate cloning". PLoS One 6(5): e19722.
- Yam, P., M. Jensen, *et al.* (2006). "*Ex vivo* selection and expansion of cells based on expression of a mutated inosine monophosphate dehydrogenase 2 after HIV vector transduction: effects on lymphocytes, monocytes, and CD34+ stem cells". Mol Ther 14(2): 236-44.
- 45 Zhang Hongyong, Luo Juntao, Li Yuanpei, Henderson Paul T, Wachsmann-Hogiu Sebastian, Lam Kit S., and Pan Chong-xian (2011) "Characterization of high-affinity peptides and their feasibility for use in nanotherapeutics targeting leukemia stem cells" Nanomedicine; 8(7): 1116-1124.
- 50 Zhang, F., L. Cong, *et al.* (2011). "Efficient construction of sequence-specific TAL effectors for modulating mammalian transcription". Nat Biotechnol 29(2): 149-53.
- 55 Zielske, S. P., J. S. Reese, *et al.* (2003). "*In vivo* selection of MGMT(P140K) lentivirus-transduced human NOD/SCID repopulating cells without pretransplant irradiation conditioning. "J Clin Invest 112(10)1561-70.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 60 <110> CELLECTIS; RINAT
- <120> RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS MONOCATENARIOS ESPECÍFICOS ANTI-CLL1 (scCAR) PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER
- 65 <130> P81504846PCT00

<150> PA201570044  
 <151> 26/01/2015

<160> 199

5 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1  
 <211> 20  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido señal

15 <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  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Péptido señal

<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

30 <210> 3  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 35 <213> *homo sapiens*

<220>  
 <223> Bisagra FcgRIIIa

40 <400> 3

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

<210> 4  
 <211> 45  
 <212> PRT  
 <213> *homo sapiens*

<220>  
 <223> Bisagra CD8alfa

50 <400> 4

ES 2 842 212 T3

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  
<212> PRT  
<213> *homo sapiens*

5

<220>  
<223> Bisagra IgG1

10

<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

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

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

ES 2 842 212 T3

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  
 <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

<210> 7  
 <211> 27  
 <212> PRT  
 <213> *homo sapiens*

<220>  
 <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

ES 2 842 212 T3

<211> 42  
 <212> PRT  
 <213> *homo sapiens*

5 <220>  
 <223> Fragmento de 4-1BB (residuos 214-255)

<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

10

<210> 9  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *homo sapiens*

15

<220>  
 <223> Fragmento de la cadena CD3 zeta de glucoproteína de superficie de linfocitos T

20 <400> 9

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

25 <210> 10  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Enlazador

ES 2 842 212 T3

<400> 10

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

5

<210> 11

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Región variable de cadena pesada SC02-357

<400> 11

15

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 Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser  
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
 50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser  
 115

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Región variable de cadena pesada SC02-378

25

<400> 12

ES 2 842 212 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 Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser  
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 13  
<211> 118  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena pesada SC02-161

<400> 13

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 Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser  
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser



ES 2 842 212 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys 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

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

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

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 16  
<211> 108  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena ligera M26

<400> 16

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ile Tyr Pro Tyr

ES 2 842 212 T3

85

90

95

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

5 <210> 17  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Región variable de cadena pesada M31

<400> 17

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys 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

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

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

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

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

Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Asn Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Leu Lys Val Ser Ser  
 115 120

15 <210> 18  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Región variable de cadena ligera M31

<400> 18

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

ES 2 842 212 T3

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
 50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Tyr Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 19  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Región variable de cadena pesada G4

10

<400> 19

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

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

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

Gly Pro Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Ile Tyr Asn Pro Asn Phe  
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

ES 2 842 212 T3

115

120

5 <210> 20  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Región variable de cadena ligera G4  
 <400> 20

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg 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 Lys Thr Leu Leu Trp  
 85 90 95

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

15 <210> 21  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Región variable de cadena pesada M22  
 <400> 21

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

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

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

ES 2 842 212 T3

Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His Tyr Asn Gln Gln 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 Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

5 <210> 22  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Región variable de cadena ligera M22  
<400> 22

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

15 <210> 23  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 842 212 T3

<220>

<223> Región variable de cadena pesada M29

5 <400> 23

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

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

Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

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

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

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 24

10 <211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Región variable de cadena ligera M29

<400> 24

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

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

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

20

ES 2 842 212 T3

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
65 70 75 80

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

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

<210> 25  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena pesada M2

<400> 25

Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys 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

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

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

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 26  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena ligera M2

ES 2 842 212 T3

<400> 26

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

5

<210> 27  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Región variable de cadena pesada M5

15

<400> 27

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp  
 20 25 30  
 Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

ES 2 842 212 T3

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

Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

5 <210> 28  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Región variable de cadena ligera M5  
 <400> 28

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

15 <210> 29  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Región variable de cadena pesada G12  
 <400> 29

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

ES 2 842 212 T3

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

Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 30  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena ligera G12

<400> 30

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

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

Gly Asp Ile Phe Met Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

5

10

15

ES 2 842 212 T3

5 <210> 31  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena pesada 21.26

10 <400> 31

```

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 Thr Phe Thr Arg Tyr
20          25          30

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

Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Glu Lys Val
50          55          60

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115         120
  
```

15 <210> 32  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena ligera 21.26

20 <400> 32

```

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20          25          30
  
```

25

ES 2 842 212 T3

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe  
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 33  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena pesada 1075.7

<400> 33

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

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
 50 55 60

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

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

Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 34  
 <211> 107  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera 1075.7

5

<400> 34

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser  
20 25 30

Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro  
85 90 95

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

10

<210> 35

<211> 455

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v1

<400> 35

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 Val Val Ser Gly Gly  
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

20

ES 2 842 212 T3

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80  
  
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

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

5 <210> 36  
 <211> 458  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v2

<400> 36

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

15

ES 2 842 212 T3

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255

Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 37  
 <211> 484  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v3

<400> 37

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

15

ES 2 842 212 T3

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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  
 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> 38  
 <211> 487  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v4

<400> 38

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

5

10

ES 2 842 212 T3

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45  
 Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60  
 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 39  
 <211> 670  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v5

<400> 39

ES 2 842 212 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 Val Val Ser Gly Gly  
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
245 250 255

ES 2 842 212 T3

Lys Val 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  
 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

ES 2 842 212 T3

	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	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			
					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					

- 5 <210> 40
- <211> 673
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido SC02-357 scCAR-v6
- <400> 40

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	Val	Val	Ser	Gly	Gly				
		35					40					45							

ES 2 842 212 T3

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
245 250 255

Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

290						295						300					
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe		
305					310					315					320		
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	Ile	Ser	Phe		
				485					490					495			
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						

ES 2 842 212 T3

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> 41
- 5 <211> 455
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 10 <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v1

<400> 41

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 Val Val Ser Gly Gly  
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

15

ES 2 842 212 T3

65					70						75				80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	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	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	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
			180					185					190		
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu
		195					200					205			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
	210					215					220				
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
225					230					235					240
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				245					250					255	
Lys	Val	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

ES 2 842 212 T3

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

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> 42  
 <211> 458  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v2

10

<400> 42

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

ES 2 842 212 T3

65					70					75				80	
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	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	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	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
			180					185					190		
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu
		195					200					205			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
210						215					220				
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
225					230					235					240
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				245					250					255	
Lys	Val	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

ES 2 842 212 T3

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> 43  
 <211> 484  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v3

<400> 43

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn

5

10

ES 2 842 212 T3

65					70					75				80	
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr
			100					105					110		
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	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	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	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
			180					185					190		
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu
		195					200					205			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
210						215					220				
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
225					230					235					240
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				245					250					255	
Lys	Val	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

ES 2 842 212 T3

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  
 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> 44  
 <211> 487  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v4

<400> 44

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 Val Val Ser Gly Gly

5

10

ES 2 842 212 T3

	35					40						45			
Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly
	50					55					60				
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Pro	Asn
	65				70					75					80
Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser
				85					90					95	
Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr
			100					105						110	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	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	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	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
			180					185					190		
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu
		195					200					205			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
	210					215					220				
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
	225				230					235					240
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
				245					250					255	
Lys	Val	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			

ES 2 842 212 T3

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> 45  
 <211> 670  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v5

<400> 45

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu



ES 2 842 212 T3

Lys Val 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  
 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

ES 2 842 212 T3

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 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  
 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

- 5 <210> 46
- <211> 673
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polipéptido SC02-378 scCAR-v6

<400> 46

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

15

ES 2 842 212 T3

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
245 250 255

Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 305 310 315 320

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 Ile Ser Phe  
 485 490 495

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

ES 2 842 212 T3

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> 47
- <211> 455
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v1

- <400> 47

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80

ES 2 842 212 T3

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

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

5 <210> 48  
 <211> 458  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v2

<400> 48

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80

15

ES 2 842 212 T3

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 49  
 <211> 484  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v3

<400> 49

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80

15

ES 2 842 212 T3

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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  
 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

- 5 <210> 50
- <211> 487
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v4

<400> 50

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45

15

ES 2 842 212 T3

Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
245 250 255

Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 51  
<211> 670  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v5

<400> 51

15 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
1 5 10 15

ES 2 842 212 T3

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 Val Val Ser Gly Gly  
 35 40 45  
 Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly  
 50 55 60  
 Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190  
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205  
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240  
 Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255  
 Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys  
 260 265 270

ES 2 842 212 T3

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  
  
 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

ES 2 842 212 T3

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	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val						
545					550							555									
Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn						
				565							570										
Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val						
			580							585											
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								
Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys						
			645							650											
Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg								
				660							665										
													670								

5 <210> 52  
 <211> 673  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido SC02-161 scCAR-v6

<400> 52

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu						
1					5							10									
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu						
			20							25											
Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Val	Val	Ser	Gly	Gly						
		35							40			45									
Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly						
50						55							60								

ES 2 842 212 T3

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe 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 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 Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln  
 180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu  
 195 200 205

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
 225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 245 250 255

Lys Val 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

ES 2 842 212 T3

305						310						315				320
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	Ile	Ser	Phe	
				485					490					495		
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	

ES 2 842 212 T3

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

- 5 <210> 53
- <211> 458
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polipéptido M26 scCAR-v1

<400> 53

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser

ES 2 842 212 T3

85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Gly Tyr Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
165 170 175

Leu Thr Cys Arg Ala Thr Gln Glu Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu  
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
195 200 205

Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Asn Arg Ser Gly  
210 215 220

Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser  
260 265 270

Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala  
275 280 285

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys  
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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 54  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M26 scCAR-v2

<400> 54

ES 2 842 212 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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20                           25                           30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35                           40                           45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50                           55                           60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys  
65                           70                           75                           80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser



ES 2 842 212 T3

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> 55  
 <211> 487  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M26 scCAR-v3

<400> 55

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser

ES 2 842 212 T3

				85						90				95			
Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser		
			100					105					110				
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Asp	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Ala	Met		
		115					120					125					
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly		
	130					135					140						
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met		
145					150					155					160		
Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Val	Ser		
				165					170					175			
Leu	Thr	Cys	Arg	Ala	Thr	Gln	Glu	Leu	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ser	Trp	Leu		
			180					185						190			
Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser		
		195					200					205					
Thr	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly	Asn	Arg	Ser	Gly		
	210					215					220						
Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala		
225					230					235					240		
Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly		
			245						250					255			
Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro		
			260					265					270				
Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro		
		275					280					285					
Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu		
	290					295					300						
Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys		
305					310					315					320		
Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly		
				325					330					335			

ES 2 842 212 T3

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> 56  
 <211> 490  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M26 scCAR-v4

<400> 56

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln

ES 2 842 212 T3

50						55										60
Gly 65	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly 70	Phe	Ile	Asn	Pro	Tyr 75	Asn	Asp	Gly	Ser	Lys 80	
Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe 85	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr 90	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys 95	Ser	
Ser	Ser	Thr	Ala 100	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser 105	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu 110	Asp	Ser	
Ala	Val	Tyr 115	Tyr	Cys	Thr	Arg	Asp 120	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Gly 125	Tyr	Ala	Met	
Asp 130	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 135	Ser	Val	Thr	Val	Ser 140	Ser	Gly	Gly	Gly	
Gly 145	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 150	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly 155	Ser	Asp	Ile	Gln	Met 160	
Thr	Gln	Ser	Pro	Ser 165	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser 170	Leu	Gly	Glu	Arg	Val 175	Ser	
Leu	Thr	Cys	Arg 180	Ala	Thr	Gln	Glu	Leu 185	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ser 190	Trp	Leu	
Gln	Gln	Lys 195	Pro	Asp	Gly	Thr	Ile 200	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr 205	Ala	Ala	Ser	
Thr 210	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro 215	Lys	Arg	Phe	Ser	Gly 220	Asn	Arg	Ser	Gly	
Ser 225	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr 230	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu 235	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala 240	
Asp	Tyr	Tyr	Cys 245	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ile	Tyr 250	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly 255	Gly	
Gly	Thr	Lys	Leu 260	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr 265	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro 270	Arg	Pro	
Pro	Thr 275	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala 280	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser 285	Leu	Arg	Pro	
Glu 290	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala 295	Gly	Gly	Ala	Val	His 300	Thr	Arg	Gly	Leu	

ES 2 842 212 T3

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr  
305 310 315 320

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val  
325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala  
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His  
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485 490

<210> 57  
<211> 673  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido M26 scCAR-v5

<400> 57

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu



ES 2 842 212 T3

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 275 280 285

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr  
 290 295 300

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 305 310 315 320

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 325 330 335

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 340 345 350

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 355 360 365

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 370 375 380

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 385 390 395 400

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 405 410 415

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 420 425 430

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 435 440 445

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 450 455 460

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 465 470 475 480

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile  
 485 490 495

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser  
 500 505 510

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 515 520 525

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 58  
 <211> 676  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M26 scCAR-v6

<400> 58

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

15

ES 2 842 212 T3

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Gly Tyr Ala Met  
 115 120 125  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
 145 150 155 160  
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
 165 170 175  
 Leu Thr Cys Arg Ala Thr Gln Glu Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu  
 180 185 190  
 Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
 195 200 205  
 Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly Asn Arg Ser Gly  
 210 215 220  
 Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
 225 230 235 240  
 Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr  
 260 265 270  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 275 280 285  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr  
 290 295 300

ES 2 842 212 T3

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 305 310 315 320  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 325 330 335  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 340 345 350  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 355 360 365  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 370 375 380  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 385 390 395 400  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 405 410 415  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 420 425 430  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 435 440 445  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 450 455 460  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 465 470 475 480  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile  
 485 490 495  
 Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu  
 500 505 510  
 Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 515 520 525  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 530 535 540  
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly  
 545 550 555 560

ES 2 842 212 T3

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 565 570 575

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 580 585 590

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 595 600 605

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 610 615 620

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 625 630 635 640

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 645 650 655

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 660 665 670

Leu Pro Pro Arg  
 675

<210> 59  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M31 scCAR-v1

<400> 59

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
 65 70 75 80

5

10

ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 60  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M31 scCAR-v2  
 <400> 60

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
 65 70 75 80

15

ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 61  
 <211> 492  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M31 scCAR-v3

<400> 61

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

15

ES 2 842 212 T3

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Asn Asp  
115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Lys Val Ser Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile  
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg  
165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn  
180 185 190

Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
195 200 205

Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe  
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val  
225 230 235 240

Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Tyr Asp  
245 250 255

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr  
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro  
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val  
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro  
305 310 315 320

ES 2 842 212 T3

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu  
 325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
 340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys  
 355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe  
 370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu  
 385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp  
 405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys  
 420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala  
 435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys  
 450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
 465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490

5 <210> 62  
 <211> 495  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M31 scCAR-v4

<400> 62

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

15

ES 2 842 212 T3

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Asn Asp  
115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Lys Val Ser Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile  
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg  
165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn  
180 185 190

Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
195 200 205

Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe  
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val  
225 230 235 240

Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Tyr Asp  
245 250 255

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr  
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro  
275 280 285

ES 2 842 212 T3

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val  
 290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu  
 305 310 315 320

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu  
 325 330 335

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
 340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
 355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg  
 370 375 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln  
 385 390 395 400

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

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro  
 420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp  
 435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg  
 450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr  
 465 470 475 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490 495

5 <210> 63  
 <211> 678  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M31 scCAR-v5

<400> 63

ES 2 842 212 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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Asn Asp  
115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Lys Val Ser Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Ile  
145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg  
165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn  
180 185 190

Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
195 200 205

Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe  
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val  
225 230 235 240

Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Tyr Asp  
245 250 255

ES 2 842 212 T3

Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys  
 260 265 270

Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val  
 275 280 285

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 290 295 300

Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 385 390 395 400

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 405 410 415

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 485 490 495

Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly



ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

275		280		285											
Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
	290					295					300				
Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
305					310					315					320
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				325					330					335	
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
			340					345					350		
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
		355					360					365			
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
	370					375					380				
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
385					390					395					400
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
				405					410					415	
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
			420					425					430		
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
		435					440					445			
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
	450					455					460				
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
465					470					475					480
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
				485					490					495	
Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Thr	Ser	Thr	Ala
			500					505					510		
Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser	Val	Val	Lys
		515					520					525			

ES 2 842 212 T3

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
530 535 540

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
545 550 555 560

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
565 570 575

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
580 585 590

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
595 600 605

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
610 615 620

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
625 630 635 640

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp  
645 650 655

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
660 665 670

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
675 680

<210> 65  
<211> 459  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido G4 scCAR-v1

<400> 65

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Glu Lys



ES 2 842 212 T3

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

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg  
325 330 335

Phe Pro 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> 66  
<211> 462  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido G4 scCAR-v2

<400> 66

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Glu Lys

ES 2 842 212 T3

50						55									60
Asn 65	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly 70	Pro	Ile	Asn	Pro	Tyr 75	Asn	Asp	Gly	Thr	Ile 80
Tyr	Asn	Pro	Asn	Phe 85	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr 90	Leu	Thr	Val	Asp	Lys 95	Ala
Ser	Ser	Thr	Ala 100	Tyr	Met	Glu	Leu	Leu 105	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp 110	Asp	Pro
Ala	Val	Tyr 115	Tyr	Ser	Cys	Cys	Ala 120	Arg	Thr	Asp	Asp	Tyr 125	Asp	Asp	Tyr
Thr 130	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln 135	Gly	Thr	Ser	Val	Thr 140	Val	Ser	Ser	Gly
Gly 145	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 150	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 155	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile 160
Gln	Met	Thr	Gln	Thr 165	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser 170	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp 175	Arg
Val	Thr	Ile	Ser 180	Cys	Arg	Ala	Ser	His 185	Asp	Ile	Ser	Asn 190	Tyr	Leu	Asn
Trp	Tyr	Gln 195	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly 200	Thr	Leu	Lys	Leu	Leu 205	Ile	Tyr	Tyr
Thr 210	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly 215	Val	Pro	Ser	Arg	Phe 220	Ser	Gly	Ser	Gly
Ser 225	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser 230	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn 235	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp 240
Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe 245	Cys	Gln	Gln	Gly	Lys 250	Thr	Leu	Leu	Trp	Thr 255	Phe
Gly	Gly	Gly	Thr 260	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys 265	Gly	Leu	Ala	Val	Ser 270	Thr	Ile
Ser	Ser	Phe 275	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr 280	Gln	Ile	Ile	Ser	Phe 285	Phe	Leu	Ala
Leu 290	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu 295	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe 300	Leu	Thr	Leu	Arg

ES 2 842 212 T3

Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys  
305 310 315 320

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> 67  
<211> 488  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido G4 scCAR-v3

<400> 67

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Glu Lys

ES 2 842 212 T3

50						55						60			
Asn 65	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly 70	Pro	Ile	Asn	Pro	Tyr 75	Asn	Asp	Gly	Thr	Ile 80
Tyr	Asn	Pro	Asn	Phe 85	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr 90	Leu	Thr	Val	Asp	Lys 95	Ala
Ser	Ser	Thr	Ala 100	Tyr	Met	Glu	Leu	Leu 105	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp 110	Asp	Pro
Ala	Val	Tyr 115	Tyr	Ser	Cys	Cys	Ala 120	Arg	Thr	Asp	Asp	Tyr 125	Asp	Asp	Tyr
Thr 130	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln 135	Gly	Thr	Ser	Val	Thr 140	Val	Ser	Ser	Gly
Gly 145	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 150	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 155	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile 160
Gln	Met	Thr	Gln	Thr 165	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser 170	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp 175	Arg
Val	Thr	Ile	Ser 180	Cys	Arg	Ala	Ser	His 185	Asp	Ile	Ser	Asn 190	Tyr	Leu	Asn
Trp	Tyr	Gln 195	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly 200	Thr	Leu	Lys	Leu	Leu 205	Ile	Tyr	Tyr
Thr 210	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly 215	Val	Pro	Ser	Arg	Phe 220	Ser	Gly	Ser	Gly
Ser 225	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser 230	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn 235	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp 240
Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe 245	Cys	Gln	Gln	Gly	Lys 250	Thr	Leu	Leu	Trp	Thr 255	Phe
Gly	Gly	Gly	Thr 260	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys 265	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala 270	Pro	Arg
Pro	Pro	Thr 275	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile 280	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu 285	Ser	Leu	Arg
Pro 290	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala 295	Ala	Gly	Gly	Ala	Val 300	His	Thr	Arg	Gly

ES 2 842 212 T3

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr  
305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg  
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro  
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu  
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu  
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly  
405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu  
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser  
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly  
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu  
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485

<210> 68  
<211> 491  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Polipéptido G4 scCAR-v4

10 <400> 68

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu

ES 2 842 212 T3

			20					25					30				
Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Met	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr		
		35					40					45					
Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Glu	Lys		
	50					55					60						
Asn	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Pro	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Ile		
65					70					75					80		
Tyr	Asn	Pro	Asn	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ala		
				85					90					95			
Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Pro		
			100					105						110			
Ala	Val	Tyr	Tyr	Ser	Cys	Cys	Ala	Arg	Thr	Asp	Asp	Tyr	Asp	Asp	Tyr		
		115					120							125			
Thr	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly		
	130					135						140					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile		
145					150						155				160		
Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly	Asp	Arg		
				165					170						175		
Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	His	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn		
			180					185						190			
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Leu	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr		
		195					200							205			
Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly		
	210					215					220						
Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp		
225					230					235					240		
Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu	Leu	Trp	Thr	Phe		
				245					250						255		
Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg		
			260					265					270				

ES 2 842 212 T3

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg  
 275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly  
 290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser  
 305 310 315 320

Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val  
 325 330 335

Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe  
 340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg  
 355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser  
 370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr  
 385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys  
 405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn  
 420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu  
 435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly  
 450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr  
 465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490

<210> 69  
 <211> 674  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido G4 scCAR-v5

10

ES 2 842 212 T3

<400> 69

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Glu Lys  
50 55 60

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

Tyr Asn Pro Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ala  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Asp Asp Pro  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Thr Asp Asp Tyr Asp Asp Tyr  
115 120 125

Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly  
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile  
145 150 155 160

Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg  
165 170 175

Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr  
195 200 205

Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Lys Thr Leu Leu Trp Thr Phe  
 245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys  
 260 265 270

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser  
 275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg  
 290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490 495

ES 2 842 212 T3

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu  
 500 505 510

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu  
 515 520 525

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu  
 530 535 540

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys  
 545 550 555 560

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln  
 565 570 575

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu  
 580 585 590

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly  
 595 600 605

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu  
 610 615 620

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly  
 625 630 635 640

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser  
 645 650 655

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro  
 660 665 670

Pro Arg

- 5 <210> 70
- <211> 677
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polipéptido G4 scCAR-v6

<400> 70

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

15

ES 2 842 212 T3

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30  
 Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45  
 Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Glu Lys  
 50 55 60  
 Asn Leu Glu Trp Ile Gly Pro Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Ile  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Pro Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ala  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Asp Asp Pro  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Thr Asp Asp Tyr Asp Asp Tyr  
 115 120 125  
 Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile  
 145 150 155 160  
 Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg  
 165 170 175  
 Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
 180 185 190  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr  
 195 200 205  
 Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 210 215 220  
 Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp  
 225 230 235 240  
 Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Lys Thr Leu Leu Trp Thr Phe  
 245 250 255  
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys  
 260 265 270

ES 2 842 212 T3

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser  
 275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg  
 290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 325 330 335

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 355 360 365

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 370 375 380

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 485 490 495

Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu  
 500 505 510

Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys  
 515 520 525

ES 2 842 212 T3

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr  
 530 535 540

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu  
 545 550 555 560

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 565 570 575

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly  
 580 585 590

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
 595 600 605

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr  
 610 615 620

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly  
 625 630 635 640

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
 645 650 655

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
 660 665 670

Ala Leu Pro Pro Arg  
 675

5 <210> 71  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M22 scCAR-v1

<400> 71

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

15

ES 2 842 212 T3

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Gln Gln Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala  
 115 120 125  
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
 145 150 155 160  
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val  
 165 170 175  
 Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
 180 185 190  
 Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys  
 195 200 205  
 Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg  
 210 215 220  
 Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn Asp Tyr Ser  
 245 250 255  
 Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly Leu  
 260 265 270  
 Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr  
 275 280 285  
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu  
 290 295 300

ES 2 842 212 T3

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> 72  
<211> 467  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido M22 scCAR-v2

<400> 72

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

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> 73  
 <211> 493  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M22 scCAR-v3

<400> 73

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

5

10

ES 2 842 212 T3

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30  
 Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45  
 Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Gln Gln Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 85 90 95  
 Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala  
 115 120 125  
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
 145 150 155 160  
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val  
 165 170 175  
 Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
 180 185 190  
 Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys  
 195 200 205  
 Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg  
 210 215 220  
 Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn Asp Tyr Ser  
 245 250 255  
 Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Thr Thr  
 260 265 270

ES 2 842 212 T3

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln  
 275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala  
 290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala  
 305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr  
 325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln  
 340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser  
 355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys  
 370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln  
 385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu  
 405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg  
 420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met  
 435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly  
 450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp  
 465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490

<210> 74  
 <211> 496  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M22 scCAR-v4

10

ES 2 842 212 T3

<400> 74

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His  
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Gln Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala  
115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val  
165 170 175

Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
180 185 190

Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys  
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg  
210 215 220

Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn Asp Tyr Ser  
 245 250 255

Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Thr Thr  
 260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln  
 275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala  
 290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe  
 305 310 315 320

Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr  
 325 330 335

Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile  
 340 345 350

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp  
 355 360 365

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu  
 370 375 380

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly  
 385 390 395 400

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

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
 420 425 430

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
 435 440 445

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
 450 455 460

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
 465 470 475 480

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

ES 2 842 212 T3

485

490

495

<210> 75  
 <211> 679  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M22 scCAR-v5

<400> 75

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His  
 65 70 75 80

Tyr Asn Gln Gln Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala  
 115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
 145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val  
 165 170 175

Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
 180 185 190

ES 2 842 212 T3

Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys  
 195 200 205  
 Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg  
 210 215 220  
 Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Asn Asp Tyr Ser  
 245 250 255  
 Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Glu Pro  
 260 265 270  
 Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro  
 275 280 285  
 Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 290 295 300  
 Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 305 310 315 320  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 325 330 335  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 340 345 350  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 355 360 365  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 370 375 380  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 385 390 395 400  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 405 410 415  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 420 425 430  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

ES 2 842 212 T3

	435		440		445														
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu				
	450					455					460								
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser				
465					470					475									480
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser				
				485					490					495					
Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys				
			500					505					510						
Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly				
	515						520					525							
Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val				
	530					535					540								
Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu				
545					550					555					560				
Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp				
				565					570					575					
Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn				
			580					585					590						
Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg				
		595					600					605							
Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly				
	610					615					620								
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu				
625					630					635					640				
Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu				
				645					650					655					
Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His				
			660					665					670						
Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg													
		675																	

# ES 2 842 212 T3

<210> 76  
<211> 682  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Polipéptido M22 scCAR-v6

10

<400> 76

ES 2 842 212 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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His  
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Gln Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala  
115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val  
165 170 175

Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln  
180 185 190

Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys  
195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg

ES 2 842 212 T3

210						215						220					
Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser		
225						230				235					240		
Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Gln	Asn	Asp	Tyr	Ser		
				245					250					255			
Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Glu	Pro		
			260					265						270			
Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro		
		275					280						285				
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr		
	290					295					300						
Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val		
305					310					315					320		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val		
				325					330					335			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser		
			340					345						350			
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu		
		355					360						365				
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala		
	370					375					380						
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro		
385					390					395					400		
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln		
				405					410					415			
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala		
			420					425					430				
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr		
		435					440					445					
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu		
	450					455					460						

ES 2 842 212 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
465 470 475 480

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
485 490 495

Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr  
500 505 510

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val  
515 520 525

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
530 535 540

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
545 550 555 560

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
565 570 575

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
580 585 590

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
595 600 605

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
610 615 620

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala  
625 630 635 640

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His  
645 650 655

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
660 665 670

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
675 680

<210> 77  
<211> 457  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polipéptido M29 scCAR-v1

ES 2 842 212 T3

<400> 77

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
195 200 205

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270

Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly  
 275 280 285

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys 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> 78  
 <211> 460  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M29 scCAR-v2

5

10

ES 2 842 212 T3

<400> 78

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
195 200 205

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270

Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr  
 275 280 285

Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser  
 290 295 300

Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
 305 310 315 320

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

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe  
 340 345 350

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu  
 355 360 365

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

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

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

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

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

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

<210> 79  
 <211> 486  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M29 scCAR-v3

10

ES 2 842 212 T3

<400> 79

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
195 200 205

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile 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

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

ES 2 842 212 T3

<210> 80  
 <211> 489  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M29 scCAR-v4

10 <400> 80

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
 85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
 115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
 165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
 180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
 195 200 205

ES 2 842 212 T3

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
 225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile 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 Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala  
 305 310 315 320

Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys  
 325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
 385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
 420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
 435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp  
 450 455 460

ES 2 842 212 T3

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 81  
 <211> 672  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M29 scCAR-v5

<400> 81

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
 85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
 115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
 130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
 145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
 165 170 175

ES 2 842 212 T3

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
195 200 205

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His  
260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro  
290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
420 425 430

ES 2 842 212 T3

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr  
 485 490 495

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu  
 500 505 510

Val Ile Thr Leu Tyr Cys 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

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> 82  
 <211> 675  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido M29 scCAR-v6

5

<400> 82

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 Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Ser Cys Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr  
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln  
145 150 155 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val  
165 170 175

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr  
195 200 205

ES 2 842 212 T3

Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220

Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile  
 225 230 235 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His  
 260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro  
 290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 405 410 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 450 455 460

ES 2 842 212 T3

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile  
485 490 495

Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe  
500 505 510

Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu  
515 520 525

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln  
530 535 540

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly  
545 550 555 560

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
565 570 575

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg  
580 585 590

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met  
595 600 605

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu  
610 615 620

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys  
625 630 635 640

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu  
645 650 655

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu  
660 665 670

Pro Pro Arg  
675

<210> 83  
<211> 458  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Polipéptido M2 scCAR-v1

10

ES 2 842 212 T3

<400> 83

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
165 170 175

Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser Trp Leu  
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
195 200 205

Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly  
210 215 220

Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser  
 260 265 270

Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala  
 275 280 285

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys  
 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

5

<210> 84  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M2 scCAR-v2

ES 2 842 212 T3

<400> 84

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
165 170 175

Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser Trp Leu  
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
195 200 205

Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly  
210 215 220

Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser  
 260 265 270

Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu  
 275 280 285

Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe  
 290 295 300

Ser Val Val 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> 85  
 <211> 487  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M2 scCAR-v3

10

ES 2 842 212 T3

<400> 85

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
165 170 175

Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser Trp Leu  
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser  
195 200 205

Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly  
210 215 220

Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
225 230 235 240

ES 2 842 212 T3

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro  
 260 265 270  
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro  
 275 280 285  
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu  
 290 295 300  
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys  
 305 310 315 320  
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys 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

5 <210> 86  
 <211> 490  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido M2 scCAR-v4

<400> 86

```

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu
          20          25          30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
          35          40          45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln
 50          55          60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys
65          70          75          80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
          85          90          95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
          100          105          110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met
          115          120          125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130          135          140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145          150          155          160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser
          165          170          175

Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser Trp Leu
          180          185          190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
195          200          205
  
```

ES 2 842 212 T3

Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly  
 210 215 220

Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala  
 225 230 235 240

Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro  
 260 265 270

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro  
 275 280 285

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu  
 290 295 300

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr  
 305 310 315 320

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val  
 325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
 340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
 355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
 385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala  
 435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

ES 2 842 212 T3

450

455

460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485 490

<210> 87

<211> 673

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido M2 scCAR-v5

<400> 87

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser  
165 170 175

ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

			420					425					430			
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
		435					440					445				
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
	450					455					460					
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
465					470					475					480	
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Ile	
				485					490					495		
Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	
			500					505					510			
Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	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**

5 <210> 88  
 <211> 676  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Polipéptido M2 scCAR-v6  
 10 <400> 88

```

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 Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu
      20          25          30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
      35          40          45

Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln
 50          55          60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys
65          70          75          80

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser
      85          90          95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser
      100          105          110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Asp Tyr Ala Met
      115          120          125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130          135          140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145          150          155          160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser
      165          170          175

Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser Trp Leu
      180          185          190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
  
```

ES 2 842 212 T3

	195					200						205			
Thr	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly
	210					215					220				
Ser	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala
225					230					235					240
Asp	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
				245					250					255	
Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Glu	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp	Lys	Thr
			260					265					270		
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
		275					280					285			
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Thr
	290					295					300				
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
305					310					315					320
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
				325					330					335	
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
			340					345					350		
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
		355					360					365			
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
	370					375					380				
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
385					390					395					400
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
				405					410					415	
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
			420					425					430		
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
		435					440					445			

ES 2 842 212 T3

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 450 455 460

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 465 470 475 480

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile  
 485 490 495

Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu  
 500 505 510

Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 515 520 525

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 530 535 540

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly  
 545 550 555 560

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 565 570 575

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 580 585 590

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 595 600 605

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 610 615 620

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 625 630 635 640

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 645 650 655

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 660 665 670

Leu Pro Pro Arg  
 675

<210> 89  
 <211> 457  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido M5 scCAR-v1

5

<400> 89

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe  
35 40 45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser  
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser  
165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

ES 2 842 212 T3

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270

Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly  
 275 280 285

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys 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> 90  
 <211> 460  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido M5 scCAR-v2

5

<400> 90

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe  
35 40 45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser  
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser  
165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

ES 2 842 212 T3

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser  
 260 265 270

Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr  
 275 280 285

Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser  
 290 295 300

Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
 305 310 315 320

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

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe  
 340 345 350

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu  
 355 360 365

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

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

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

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

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

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

<210> 91  
 <211> 486  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido M5 scCAR-v3

5

<400> 91

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe  
35 40 45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser  
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser  
165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

ES 2 842 212 T3

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile 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

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 465 470 475 480

ES 2 842 212 T3

Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485

5 <210> 92  
<211> 489  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Polipéptido M5 scCAR-v4

<400> 92

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe  
35 40 45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser  
85 90 95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser  
145 150 155 160

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser  
165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp  
180 185 190

15

ES 2 842 212 T3

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
 195 200 205  
 Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile 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 Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala  
 305 310 315 320  
 Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys  
 325 330 335  
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 340 345 350  
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 355 360 365  
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 370 375 380  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
 385 390 395 400  
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 405 410 415  
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
 420 425 430  
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
 435 440 445

ES 2 842 212 T3

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp  
 450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
 465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 93  
 <211> 672  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M5 scCAR-v5

<400> 93

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe  
 35 40 45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala  
 65 70 75 80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser  
 85 90 95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser  
 145 150 155 160

ES 2 842 212 T3

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser  
 165 170 175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp  
 180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
 195 200 205

Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His  
 260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 275 280 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro  
 290 295 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 305 310 315 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 325 330 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 340 345 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 355 360 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 370 375 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 385 390 395 400

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 405 410 415

ES 2 842 212 T3

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 420 425 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 435 440 445

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr  
 485 490 495

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu  
 500 505 510

Val Ile Thr Leu Tyr Cys 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

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro 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

ES 2 842 212 T3

<210> 94  
 <211> 675  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido M5 scCAR-v6

10 <400> 94

```

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu
      20          25          30

Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
      35          40          45

Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln
 50          55          60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala
65          70          75          80

Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser
      85          90          95

Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr
      100          105          110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
      115          120          125

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130          135          140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser
145          150          155          160

Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser
      165          170          175

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala Trp
      180          185          190
    
```

ES 2 842 212 T3

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala  
 195 200 205  
 Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu  
 225 230 235 240  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His  
 260 265 270  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 275 280 285  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro  
 290 295 300  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 305 310 315 320  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 325 330 335  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 340 345 350  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 355 360 365  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 370 375 380  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 405 410 415  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 420 425 430  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 435 440 445

ES 2 842 212 T3

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 450 455 460

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 465 470 475 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile  
 485 490 495

Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe  
 500 505 510

Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu  
 515 520 525

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln  
 530 535 540

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly  
 545 550 555 560

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 565 570 575

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg  
 580 585 590

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met  
 595 600 605

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu  
 610 615 620

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys  
 625 630 635 640

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu  
 645 650 655

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu  
 660 665 670

Pro Pro Arg  
 675

<210> 95  
 <211> 461  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido G12 scCAR-v1

5

<400> 95

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
50 55 60

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Ile Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp  
115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile  
165 170 175

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met  
180 185 190

Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
195 200 205

Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
210 215 220

ES 2 842 212 T3

Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp  
 225 230 235 240

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser  
 260 265 270

Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln 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> 96  
 <211> 464  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido G12 scCAR-v2

5

<400> 96

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
50 55 60

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Ile Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp  
115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile  
165 170 175

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met  
180 185 190

Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
195 200 205

Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
210 215 220

ES 2 842 212 T3

Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp  
 225 230 235 240

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Leu Ala Val Ser  
 260 265 270

Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln 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> 97  
 <211> 490  
 <212> PRT

ES 2 842 212 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido G12 scCAR-v3

5

<400> 97

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
50 55 60

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Ile Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp  
115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile  
165 170 175

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met  
180 185 190

Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
195 200 205

ES 2 842 212 T3

Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 210 215 220  
 Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp  
 225 230 235 240  
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 245 250 255  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala  
 260 265 270  
 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser  
 275 280 285  
 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr  
 290 295 300  
 Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala  
 305 310 315 320  
 Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys  
 325 330 335  
 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
 340 345 350  
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
 355 360 365  
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg  
 370 375 380  
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn  
 385 390 395 400  
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg  
 405 410 415  
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro  
 420 425 430  
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala  
 435 440 445  
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

ES 2 842 212 T3

450

455

460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp  
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485 490

<210> 98

<211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido G12 scCAR-v4

<400> 98

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
50 55 60

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser  
85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Ile Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp  
115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile  
165 170 175

ES 2 842 212 T3

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met  
 180 185 190

Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 195 200 205

Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 210 215 220

Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp  
 225 230 235 240

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Thr Thr Pro Ala  
 260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser  
 275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr  
 290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu  
 305 310 315 320

Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe  
 325 330 335

Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln  
 340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser  
 355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys  
 370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln  
 385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu  
 405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

ES 2 842 212 T3

			420						425					430			
Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met		
		435					440					445					
Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly		
	450					455					460						
Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp		
465					470					475					480		
Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg					
				485					490								

<210> 99  
 <211> 676  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido G12 scCAR-v5

<400> 99

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	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu		
			20					25					30				
Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Met	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr		
		35					40					45					
Thr	Phe	Pro	Ser	Ser	Asn	Ile	His	Trp	Leu	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln		
	50					55					60						
Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser		
65					70					75					80		
Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser		
				85					90					95			
Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser		
			100					105					110				
Ala	Ile	Tyr	Phe	Ser	Cys	Cys	Ala	Arg	Val	Tyr	Asn	Trp	His	Phe	Asp		
		115					120					125					
Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
	130					135					140						

ES 2 842 212 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile  
165 170 175

Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met  
180 185 190

Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
195 200 205

Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp  
225 230 235 240

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Glu Pro Lys Ser Pro  
260 265 270

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly  
275 280 285

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
290 295 300

Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
305 310 315 320

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
325 330 335

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
340 345 350

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
370 375 380

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr



ES 2 842 212 T3

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 645 650 655

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 660 665 670

Leu Pro Pro Arg  
 675

<210> 100  
 <211> 679  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido G12 scCAR-v6

<400> 100

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His Trp Leu Lys Gln Thr Pro Gly Gln  
 50 55 60

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

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser  
 85 90 95

Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Ile Tyr Phe Ser Cys Cys Ala Arg Val Tyr Asn Trp His Phe Asp  
 115 120 125

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile Val Leu Thr  
 145 150 155 160

Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile



ES 2 842 212 T3

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
420 425 430

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
435 440 445

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
450 455 460

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
465 470 475 480

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
485 490 495

Gly Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu  
500 505 510

Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly  
515 520 525

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val  
530 535 540

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu  
545 550 555 560

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp  
565 570 575

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn  
580 585 590

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg  
595 600 605

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly  
610 615 620

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu  
625 630 635 640

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu  
645 650 655

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His  
660 665 670

ES 2 842 212 T3

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
675

5 <210> 101  
<211> 456  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Polipéptido 21.26 scCAR-v1

<400> 101

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
145 150 155 160

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
165 170 175

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
180 185 190

ES 2 842 212 T3

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
 195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe  
 260 265 270

Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr  
 275 280 285

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg  
 290 295 300

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro  
 305 310 315 320

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu  
 325 330 335

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
 340 345 350

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu  
 355 360 365

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly  
 370 375 380

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu  
 385 390 395 400

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser  
 405 410 415

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly  
 420 425 430

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

ES 2 842 212 T3

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
450 455

5 <210> 102  
<211> 459  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Polipéptido 21.26 scCAR-v2

<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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
145 150 155 160

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
165 170 175

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
180 185 190

ES 2 842 212 T3

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
 195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe  
 260 265 270

Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser  
 275 280 285

Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val  
 290 295 300

Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe  
 305 310 315 320

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

ES 2 842 212 T3

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 450 455

<210> 103  
 <211> 485  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido 21.26 scCAR-v3

<400> 103

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
 85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
 145 150 155 160

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
 165 170 175

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
 180 185 190

ES 2 842 212 T3

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
 195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr  
 260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala  
 275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe  
 290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val  
 305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys  
 325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr  
 340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu  
 355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 370 375 380

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly  
 385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
 405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr  
 420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly  
 435 440 445

ES 2 842 212 T3

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
 450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
 465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 104  
 <211> 488  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido 21.26 scCAR-v4

<400> 104

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
 85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
 145 150 155 160

ES 2 842 212 T3

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
165 170 175

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr  
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala  
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe  
290 295 300

Ala Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu  
305 310 315 320

Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg  
325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro  
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu  
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu  
385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly  
405 410 415

ES 2 842 212 T3

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu  
 420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser  
 435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly  
 450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu  
 465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485

<210> 105  
 <211> 671  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido 21.26 scCAR-v5

<400> 105

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
 65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
 85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
 115 120 125

ES 2 842 212 T3

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
 145 150 155 160

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
 165 170 175

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
 180 185 190

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
 195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
 225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
 245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr  
 260 265 270

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu  
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 370 375 380

ES 2 842 212 T3

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile  
 485 490 495

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
 500 505 510

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
 515 520 525

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
 530 535 540

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg  
 545 550 555 560

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln  
 565 570 575

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp  
 580 585 590

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro  
 595 600 605

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp  
 610 615 620

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg  
 625 630 635 640

ES 2 842 212 T3

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr  
645 650 655

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
660 665 670

5 <210> 106  
<211> 674  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Polipéptido 21.26 scCAR-v6

<400> 106

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 Gln Pro Gly Ala Glu Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser  
65 70 75 80

Tyr Asn Glu Lys Val Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser  
85 90 95

Ser Thr Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser  
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu  
145 150 155 160

Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr  
165 170 175

ES 2 842 212 T3

Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln  
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn  
195 200 205

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr  
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr Phe Gly Ala  
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Leu Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr  
260 265 270

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu  
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu  
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
420 425 430

ES 2 842 212 T3

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Ile Ser  
 485 490 495

Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe  
 500 505 510

Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu  
 515 520 525

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu  
 530 535 540

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys  
 545 550 555 560

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln  
 565 570 575

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu  
 580 585 590

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly  
 595 600 605

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu  
 610 615 620

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly  
 625 630 635 640

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser  
 645 650 655

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro  
 660 665 670

Pro Arg

ES 2 842 212 T3

<210> 107  
 <211> 460  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido 1075.7 scCAR-v1  
 10 <400> 107

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 Asp Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr  
 35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly  
 50 55 60

Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr  
 100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr  
 115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu  
 165 170 175

Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser Tyr  
 180 185 190

Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile  
 195 200 205

ES 2 842 212 T3

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 210 215 220  
  
 Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala  
 225 230 235 240  
  
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu  
 245 250 255  
  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Gly Leu Ala Val Ser Thr  
 260 265 270  
  
 Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro  
 275 280 285  
  
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu  
 290 295 300  
  
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro  
 305 310 315 320  
  
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys  
 325 330 335  
  
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe  
 340 345 350  
  
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu  
 355 360 365  
  
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp  
 370 375 380  
  
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys  
 385 390 395 400  
  
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala  
 405 410 415  
  
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys  
 420 425 430  
  
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr  
 435 440 445  
  
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

ES 2 842 212 T3

5 <210> 108  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido 1075.7 scCAR-v2

<400> 108

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 Asp Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr  
 35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly  
 50 55 60

Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr  
 100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr  
 115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu  
 165 170 175

Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser Tyr  
 180 185 190

Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile  
 195 200 205

ES 2 842 212 T3

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala  
 225 230 235 240

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu  
 245 250 255

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Gly Leu Ala Val Ser Thr  
 260 265 270

Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu  
 275 280 285

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu  
 290 295 300

Arg Phe Ser Val Val 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

ES 2 842 212 T3

5 <210> 109  
 <211> 489  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Polipéptido 1075.7 scCAR-v3

<400> 109

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 Asp Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr  
 35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly  
 50 55 60

Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr  
 100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr  
 115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu  
 165 170 175

Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser Tyr  
 180 185 190

Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile  
 195 200 205

ES 2 842 212 T3

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 210 215 220  
 Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu  
 245 250 255  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro  
 260 265 270  
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu  
 275 280 285  
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg  
 290 295 300  
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly  
 305 310 315 320  
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys  
 325 330 335  
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg  
 340 345 350  
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro  
 355 360 365  
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser  
 370 375 380  
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu  
 385 390 395 400  
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg  
 405 410 415  
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln  
 420 425 430  
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr  
 435 440 445  
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

ES 2 842 212 T3

450

455

460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala  
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
485

<210> 110

<211> 492

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polipéptido 1075.7 scCAR-v4

<400> 110

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 Asp Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu  
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr  
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly  
50 55 60

Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn  
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser  
85 90 95

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr  
100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr  
115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu  
165 170 175

ES 2 842 212 T3

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



ES 2 842 212 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu  
 165 170 175

Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser Tyr  
 180 185 190

Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile  
 195 200 205

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala  
 225 230 235 240

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu  
 245 250 255

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Glu Pro Lys Ser Pro Asp  
 260 265 270

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 275 280 285

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala  
 290 295 300

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 305 310 315 320

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 325 330 335

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 340 345 350

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 355 360 365

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 370 375 380

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr



ES 2 842 212 T3

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu  
 645 650 655

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu  
 660 665 670

Pro Pro Arg  
 675

<210> 112  
 <211> 678  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Polipéptido 1075.7 scCAR-v6

<400> 112

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 Asp Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu  
 20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr  
 35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly  
 50 55 60

Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn  
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser  
 85 90 95

Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr  
 100 105 110

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr  
 115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
 145 150 155 160

Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu

ES 2 842 212 T3

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

ES 2 842 212 T3

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 420 425 430

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 435 440 445

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 450 455 460

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 465 470 475 480

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 485 490 495

Lys Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe  
 500 505 510

Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg  
 515 520 525

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln  
 530 535 540

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu  
 545 550 555 560

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 565 570 575

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
 580 585 590

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 595 600 605

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
 610 615 620

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
 625 630 635 640

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
 645 650 655

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met  
 660 665 670

ES 2 842 212 T3

Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
675

5 <210> 113  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Mimótopo CD20  
<400> 113

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser  
1 5 10

15 <210> 114  
<211> 49  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> TALEN diana TRAC\_T01  
<400> 114

25 ttgtcccaca gatatccaga accctgaccc tgccgtgtac cagctgaga 49

30 <210> 115  
<211> 530  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Dominio de unión a TAL TRAC\_T01-L

35 <400> 115

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

ES 2 842 212 T3

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  
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

ES 2 842 212 T3

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

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> 116  
 <211> 530  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Dominio de unión a TAL TRAC\_T01-R

<400> 116

5

10

ES 2 842 212 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  
 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

ES 2 842 212 T3

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

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

ES 2 842 212 T3

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> 117  
<211> 2814  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Polinucleótido que codifica TRAC\_T01-L TALEN

<400> 117

atgggcgatc	ctaaaagaa	acgtaaggtc	atcgattacc	catacgatgt	tccagattac	60
gctatcgata	tgcgcatct	acgcacgctc	ggctacagcc	agcagcaaca	ggagaagatc	120
aaaccgaagg	ttcggttcgac	agtggcgag	caccacgagg	cactggtcgg	ccacgggttt	180
acacacgcgc	acatcgttgc	gttaagccaa	caccgcgag	cgtagggac	cgtcgctgtc	240
aagtatcagg	acatgatcgc	agcgttgcca	gaggcgacac	acgaagcgat	cgttggcgtc	300
ggcaaacagt	ggtccggcgc	acgcgctctg	gaggccttgc	tcacgggtgc	gggagagttg	360
agaggtcac	cgttacagtt	ggacacaggc	caacttctca	agattgcaaa	acgtggcggc	420
gtgaccgcag	tggaggcagt	gcatgcatgg	cgcaatgcac	tgacgggtgc	cccgtcaac	480
ttgaccccc	agcagggtgg	ggccatcgcc	agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgtggag	540
acggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacccc	ccagcagggtg	600
gtggccatcg	ccagcaataa	tggtggcaag	caggcgttgc	agacgggtcca	gctgctgttg	660
ccggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	cccagcagg	tggtggccat	cgccagcaat	720
ggcgggtggca	agcaggcgct	ggagacggtc	cagcggctgt	tgccgggtgct	gtgccaggcc	780
cacggcttga	ccccggagca	ggtggtggcc	atcgccagcc	acgatggcgg	caagcaggcg	840
ctggagacgg	tccagcggct	ggtgcccgtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccgag	900
caggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	960
ctggtgcccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	tgaccccgg	agcaggtggt	ggccatcgcc	1020
agccacgatg	gcccgaagca	ggcgtggag	acggtccagc	ggctgttgcc	gtgctgtgc	1080
caggcccacg	gcttgacccc	ggagcagggtg	gtggccatcg	ccagcaatat	tggtggcaag	1140
caggcgtggt	agacggtgca	ggcgtgtgtg	ccggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	1200
ccggagcagg	tgggtggccat	cgccagccac	gatggcggca	agcaggcgtc	ggagacggtc	1260
cagcggctgt	tgcccgtgct	gtgccaggcc	cacggcttga	ccccggagca	ggtggtggcc	1320
atcgccagca	atattggtgg	caagcaggcg	ctggagacgg	tgacggcgtc	ggtgccgggtg	1380
ctgtgccagg	cccacggctt	gacccccag	caggtggtgg	ccatcgccag	caataatggt	1440
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	ctggtgccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	1500
ttgaccccgg	agcagggtgg	ggccatcgcc	agcaatattg	gtggcaagca	ggcgtggag	1560
acggtgcagg	cgctgttgcc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacccc	ccagcagggtg	1620
gtggccatcg	ccagcaatgg	cggtggcaag	caggcgttgc	agacgggtcca	gctgctgttg	1680
ccggtgctgt	gcccaggcca	cggttgacc	ccggagcagg	tggtggccat	cgccagcaat	1740
attggtggca	agcaggcgct	ggagacgggtg	atcgccagca	tgcccgtgct	gtgccaggcc	1800
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	atggcgggtg	caagcaggcg	1860
ctggagacgg	tccagcggct	ggtgcccgtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccgag	1920
caggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	1980
ctggtgcccgg	tgctgtgcca	ggcccacggc	tgaccccctc	agcaggtggt	ggccatcgcc	2040
agcaatggcg	gcccagggcc	ggcgtggag	agcattgttg	cccagttatc	tcgcccctgat	2100
ccggcgttgg	ccgcgttgac	caacgaccac	ctcgtcgcct	tgccctgcct	cgccggcgtg	2160
cctgcgctgg	atgcagtgaa	aaagggattg	ggggatccta	tcagccgttc	ccagctggtg	2220
aagtccgagc	tggaggagaa	gaaatccgag	ttgaggcaca	agctgaagta	cgtgccccac	2280
gagtacatcg	agctgatcga	gatcgcccgg	aacagcacc	aggaccgtat	cctggagatg	2340
aaggtgatgg	agttcttcat	gaaggtgtac	ggctacaggg	gcaagcacct	ggcggctcc	2400
aggaagcccg	acggcggccat	ctacacogtg	ggctccccca	tcgactacgg	cgtgatcgtg	2460

ES 2 842 212 T3

gacaccaagg	cctactccgg	cggctacaac	ctgcccacg	gccaggccga	cgaaatgcag	2520
aggtacgtgg	aggagaacca	gaccaggaac	aagcacatca	acccaacga	gtggtggaag	2580
gtgtaccctt	ccagcgtgac	cgagttcaag	ttcctgttcg	tgtccggcca	cttcaagggc	2640
aactacaagg	cccagctgac	caggctgaac	cacatcacca	actgcaacgg	cgccgtgctg	2700
tccgtggagg	agctcctgat	cggcggcgag	atgatcaagg	ccggcaccct	gaccctggag	2760
gaggtgagga	ggaagttaa	caacggcgag	atcaacttcg	cggccgactg	ataa	2814

<210> 118

<211> 2832

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido que codifica TRAC\_T01-R TALEN

10

<400> 118

atgggcgatc	ctaaaaagaa	acgtaaggtc	atcgataaagg	agaccgccc	tgccaagttc	60
gagagacagc	acatggacag	catcgatatac	gccgatctac	gcacgctcgg	ctacagccag	120
cagcaacagg	agaagatcaa	accgaagggtt	cgttcgacag	tggcgcagca	ccacgaggca	180
ctggtcggcc	acgggtttac	acacgcgcac	atcgttgctg	taagccaaca	cccggcagcg	240
ttagggaccg	tgcctgtcaa	gtatcaggac	atgatcgcag	cgttgccaga	ggcgacacac	300
gaagcgcgac	ttggcgtcgg	caaacagtg	tccggcgcac	gcgctctgga	ggccttgctc	360
acggtggcgg	gagagttgag	aggtccaccg	ttacagttgg	acacaggcca	acttctcaag	420
attgcaaaac	gtggcggcgt	gaccgcagtg	gaggcagtg	atgcatggcg	caatgcactg	480
acgggtgccc	cgctcaactt	gaccccggag	caggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	540
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	ctggtgccc	tgctgtgcca	ggcccacggc	600
ttgaccccc	agcaggtggt	ggccatcgcc	agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgtggag	660
acggtccagc	ggctgtgccc	ggctgtgctg	caggcccacg	gcttgacccc	ggagcaggtg	720
gtggccatcg	ccagccacga	tggcggcaag	caggcgcctg	agacggtcca	cgcgctgttg	780
ccggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	ccggagcagg	tggtggccat	cgccagcaat	840
attggtggca	agcagggcgt	ggagacgggtg	caggcgcctg	tgccgggtgct	gtgccagggc	900
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	ataatggtgg	caagcaggcg	960
ctggagacgg	tccagcggct	gttgcccgggtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccggag	1020
caggtggtgg	ccatcgccag	ccacgatggc	ggcaagcagg	cgctggagac	ggtccagcgg	1080
ctggtgccc	tgctgtgcca	ggcccacggc	ttgaccccc	agcaggtggt	ggccatcgcc	1140
agcaatggcg	gtggcaagca	ggcgcgtggag	acggtccagc	ggctgttgcc	ggtgctgtgc	1200
caggcccacg	gcttgacccc	ccagcaggtg	gtggccatcg	ccagcaataa	tggtggcaag	1260
caggcgcctg	agacggtcca	gcccgtgttg	ccggtgctgt	gccaggccca	cggttgacc	1320
ccccagcagg	tgggtggccat	cgccagcaat	aatggtggca	agcaggcgcct	ggagacggctc	1380
cacggctgtg	tcccggtgct	gtgccaggcc	cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	1440
atcgccagca	atggcgggtg	caagcaggcg	ctggagacgg	tccagcggct	gttgcccgggtg	1500
ctgtgccagg	cccacggctt	gaccccggag	caggtggtgg	ccatcgccag	caatattggt	1560
ggcaagcagg	cgctggagac	ggtgcaggcg	ctggtgccc	tgctgtgcca	ggcccacggc	1620
ttgaccccc	agcaggtggt	ggccatcgcc	agccacgatg	gcggcaagca	ggcgcctggag	1680
acggtccagc	ggctgttggc	ggtgctgtgc	caggcccacg	gcttgacccc	ggagcaggtg	1740
gtggccatcg	ccagcaatat	tggtggcaag	caggcgcctg	agacggtgca	ggcgcctgtg	1800
ccggtgctgt	gccaggccca	cggcttgacc	ccggagcagg	tggtggccat	cgccagccac	1860
gatggcggca	agcagggcgt	ggagacgggtc	cagcggctgt	tgccgggtgct	gtgccagggc	1920
cacggcttga	ccccccagca	ggtggtggcc	atcgccagca	ataatggtgg	caagcaggcg	1980
ctggagacgg	tccagcggct	gttgcccgggtg	ctgtgccagg	cccacggctt	gacccctcag	2040
caggtggtgg	ccatcgccag	caatggcggc	ggcaggccgg	cgctggagag	cattggtggc	2100
cagttatctc	gcctgatcc	ggcgttggcc	gcgttgacca	acgaccacct	cgtgccttg	2160
gcctgcctcg	gcgggcgtcc	tgcctgggat	gcagtgaaaa	agggattggg	gatatcctatc	2220
agccgttccc	agctggtgaa	gtccgagctg	gaggagaaga	aatccgagtt	gaggcacaag	2280
ctgaagtacg	tgccccacga	gtacatcgag	ctgatcgaga	tgcgccggaa	cagcaccacg	2340
gaccgtatcc	tggagatgaa	ggtgatggag	ttcttcatga	aggtgtacgg	ctacaggggc	2400
aagcacctgg	gcggctccag	gaagcccgcac	ggcggccatct	acaccgtggg	ctcccccatc	2460
gactacggcg	tgatcgtgga	caccaaggcc	tactccggcg	gctacaacct	gcccacggc	2520
caggccgacg	aaatgcagag	gtacgtggag	gagaaccaga	ccaggaacaa	gcacatcaac	2580
cccaacgagt	ggtggaaggt	gtacccctcc	agcgtgaccg	agttcaagtt	cctgttcgtg	2640
tccggccact	tcaagggcaa	ctacaaggcc	cagctgacca	ggctgaacca	catcaccaac	2700

ES 2 842 212 T3

tgcaacggcg cctgtctgtc cgtggaggag ctctgatcg gcggcgagat gatcaaggcc 2760  
 ggcaccctga ccctggagga ggtgaggagg aagttcaaca acggcgagat caacttcgcg 2820  
 gccgactgat aa 2832

5 <210> 119  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada SC02-357  
 <400> 119

**Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser**  
 1 5 10

15 <210> 120  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada SC02-357  
 <400> 120

**Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asp Tyr**  
 1 5 10

25 <210> 121  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada SC02-357  
 <400> 121

**Lys Val Ser Thr Gly Gly Phe Phe Asp Tyr**  
 1 5 10

35 <210> 122  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada SC02-378  
 <400> 122

**Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser**  
 1 5 10

45 <210> 123  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada SC02-378  
 <400> 123

ES 2 842 212 T3

**Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr**  
**1 5 10**

5 <210> 124  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada SC02-378  
 <400> 124

**Arg Ser Ser Ser Gly Gly Phe Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

15 <210> 125  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada SC02-161  
 <400> 125

25 **Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser**  
**1 5 10**

30 <210> 126  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada SC02-161  
 <400> 126

**Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr**  
**1 5 10**

40 <210> 127  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada SC02-161  
 <400> 127

**Arg Gln Thr Thr Ala Gly Ser Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

50 <210> 128  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera SC02-357 y SC02-378 y SC02-161

60 <400> 128

ES 2 842 212 T3

**Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn**  
**1 5**

5 <210> 129  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera SC02-357 y SC02-378 y SC02-161  
 <400> 129

**Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser**  
**1 5 10**

15 <210> 130  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera SC02-357 y SC02-378 y SC02-161  
 <400> 130

**Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro**  
**1 5**

25 <210> 131  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M26  
 <400> 131

**Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Ile His**  
**1 5 10**

40 <210> 132  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M26  
 <400> 132

**Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys Tyr**  
**1 5 10**

50 <210> 133  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M26  
 <400> 133

60

ES 2 842 212 T3

		<b>Thr</b>	<b>Arg</b>	<b>Asp</b>	<b>Asp</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Met</b>	<b>Asp</b>	<b>Tyr</b>
		1				5					10			

5 <210> 134  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M26  
 <400> 134

			<b>Gln</b>	<b>Glu</b>	<b>Leu</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Leu</b>	<b>Ser</b>
			1				5			

15 <210> 135  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M26  
 <400> 135

			<b>Arg</b>	<b>Leu</b>	<b>Ile</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Ala</b>	<b>Ser</b>	<b>Thr</b>	<b>Leu</b>	<b>Asp</b>	<b>Ser</b>
			1				5					10	

25 <210> 136  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M26  
 <400> 136

			<b>Leu</b>	<b>Gln</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ala</b>	<b>Ile</b>	<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Tyr</b>
			1				5			

40 <210> 137  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M31  
 <400> 137

			<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Thr</b>	<b>Phe</b>	<b>Thr</b>	<b>Ser</b>	<b>Tyr</b>	<b>Val</b>	<b>Met</b>	<b>His</b>
			1				5				10	

50 <210> 138  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M31  
 <400> 138

60

ES 2 842 212 T3

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr  
 1 5 10

5 <210> 139  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M31  
 <400> 139

Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Asn Asp Tyr  
 1 5 10

15 <210> 140  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M31  
 <400> 140

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His  
 1 5 10

25 <210> 141  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M31  
 <400> 141

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5 10

35 <210> 142  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M31  
 <400> 142

Gln Gln Asn Asn Tyr Asp Pro Trp  
 1 5

45 <210> 143  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada G4  
 <400> 143

60

ES 2 842 212 T3

Gln Gln Asn Asn Tyr Asp Pro Trp  
1 5

5 <210> 144  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> CDR2 de la región variable de cadena pesada G4  
<400> 144

Trp Ile Gly Pro Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Ile Tyr  
1 5 10

15 <210> 145  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> CDR3 de la región variable de cadena pesada G4  
<400> 145

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

25 <210> 146  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> CDR1 de la región variable de cadena ligera G4

35 <400> 146

His Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
1 5

40 <210> 147  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> CDR2 de la región variable de cadena ligera G4  
<400> 147

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
1 5 10

50 <210> 148  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> CDR3 de la región variable de cadena ligera G4

60 <400> 148

ES 2 842 212 T3

**Gln Gln Gly Lys Thr Leu Leu Trp**  
**1 5**

5 <210> 149  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M22  
 <400> 149

**Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His**  
**1 5 10**

15 <210> 150  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M22  
 <400> 150

**Trp Ile Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Thr Glu Thr His Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 151  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M22  
 <400> 151

**Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Pro Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10**

40 <210> 152  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M22  
 <400> 152

**Gln Asn Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Lys Tyr Leu Asn**  
**1 5 10**

50 <210> 153  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M22  
 <400> 153

60

ES 2 842 212 T3

**Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser**  
**1 5 10**

5 <210> 154  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M22  
 <400> 154

**Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe**  
**1 5**

15 <210> 155  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M29  
 <400> 155

**Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr Val Met Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 156  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M29  
 <400> 156

**Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr**  
**1 5**

40 <210> 157  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M29  
 <400> 157

**Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

50 <210> 158  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M29  
 <400> 158

60

ES 2 842 212 T3

**Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala**  
**1 5**

5 <210> 159  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M29  
 <400> 159

**Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro**  
**1 5 10**

15 <210> 160  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M29  
 <400> 160

**Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Trp**  
**1 5**

25 <210> 161  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M2  
 <400> 161

**Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Met His**  
**1 5 10**

40 <210> 162  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M2  
 <400> 162

**Trp Ile Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr**  
**1 5 10**

50 <210> 163  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M2  
 <400> 163

60

ES 2 842 212 T3

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

5 <210> 164  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M2  
 <400> 164

**Gln Glu Ile Ser Val Tyr Leu Ser**  
**1 5**

15 <210> 165  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M2  
 <400> 165

**Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser**  
**1 5 10**

25 <210> 166  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M2  
 <400> 166

**Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Tyr**  
**1 5**

40 <210> 167  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada M5  
 <400> 167

**Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His**  
**1 5 10**

50 <210> 168  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada M5  
 <400> 168

60

ES 2 842 212 T3

**Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Lys Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Ser**  
**1 5 10 15**

5 <210> 169  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada M5  
 <400> 169

**Thr Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr**  
**1 5**

15 <210> 170  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera M5  
 <400> 170

**Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Asn Leu Ala**  
**1 5 10**

25 <210> 171  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera M5  
 <400> 171

**Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser**  
**1 5 10**

40 <210> 172  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera M5  
 <400> 172

**Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Arg**  
**1 5**

50 <210> 173  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada G12  
 <400> 173

60

ES 2 842 212 T3

Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser Asn Ile His  
1 5 10

5 <210> 174  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> CDR2 de la región variable de cadena pesada G12  
<400> 174

Trp Ile Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr  
1 5 10

15 <210> 175  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> CDR3 de la región variable de cadena pesada G12  
<400> 175

Ala Ile Tyr Phe Val Tyr Asn Trp His Phe Asp Val  
1 5 10

25 <210> 176  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> CDR1 de la región variable de cadena ligera G12  
35 <400> 176

Glu Ser Val Asp Gly Tyr Gly Asp Ile Phe Met Leu  
1 5 10

40 <210> 177  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> CDR2 de la región variable de cadena ligera G12  
50 <400> 177

Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5 10

55 <210> 178  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

60 <220>  
<223> CDR3 de la región variable de cadena ligera G12  
<400> 178

ES 2 842 212 T3

**Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr**  
**1 5**

5 <210> 179  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada 21.26  
 <400> 179

**Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Met His**  
**1 5 10**

15 <210> 180  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada 21.26  
 <400> 180

25 **Met Ile His Pro Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Glu Lys Val Lys**  
**1 5 10 15**

30 <210> 181  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada 21.26  
 <400> 181

**Arg Asp Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Asp Tyr**  
**1 5 10**

40 <210> 182  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera 21.26  
 <400> 182

**Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met His**  
**1 5 10**

50 <210> 183  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> CDR2 de la región variable de cadena ligera 21.26

60 <400> 183

ES 2 842 212 T3

Pro Trp Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5 10

5 <210> 184  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> CDR3 de la región variable de cadena ligera 21.26

<400> 184

Gln Gln Trp Arg Ser Asp Arg Ala Leu Thr  
 1 5 10

15 <210> 185  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena pesada 1075.7

<400> 185

25 Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn  
 1 5 10

30 <210> 186  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 35 <223> CDR2 de la región variable de cadena pesada 1075.7

<400> 186

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn  
 1 5 10 15

40 <210> 187  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> CDR3 de la región variable de cadena pesada 1075.7

<400> 187

Ala Lys Glu Gly Asp Tyr Asp Val Gly Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15

50 <210> 188  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 55 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> CDR1 de la región variable de cadena ligera 1075.7

60 <400> 188

ES 2 842 212 T3

Arg Ala Ser Ser Asn Val Ile Ser Ser Tyr Val His  
1 5 10

5 <210> 189  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> CDR2 de la región variable de cadena ligera 1075.7  
<400> 189

Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5 10

15 <210> 190  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> CDR3 de la región variable de cadena ligera 1075.7  
<400> 190

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr  
1 5

25 <210> 191  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Epítipo para palivizumab  
<400> 191

Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp  
1 5 10 15

Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn  
20

40 <210> 192  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Mimótopo 1 para cetuximab  
<400> 192

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys  
1 5 10

50 <210> 193  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>



ES 2 842 212 T3

1

5

10

15

**Ile Lys Glu**

5 <210> 198  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Epítopo 1 para CD34  
<400> 198

**Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Tyr Gln Glu Thr**  
**1 5 10**

15 <210> 199  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Epítopo 2 para CD34  
<400> 199

25 **Asn Thr Asn Ser Ser Val Gln Ser Gln Thr Ser Val Ile Ser**  
**1 5 10**

## REIVINDICACIONES

1. Un receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 (CAR anti-CLL1), que comprende al menos:

- 5 - un dominio de unión a ligando extracelular anti-CLL1, que comprende un fragmento de anticuerpo monocatenario (scFv), que comprende los fragmentos variables pesado ( $V_H$ ) y ligero ( $V_L$ ) de los anticuerpos monoclonales anti-CLL1 M26 o M2, unidos por un enlazador flexible, en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ. ID NO. 131, SEQ ID NO. 132 y SEQ ID NO. 133, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135 y SEQ ID NO. 136, o en donde dicho VH comprende las CDR de SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 162 y SEQ ID NO. 163, y dicho VL comprende las CDR de SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165 y SEQ ID NO. 166, respectivamente,  
 10 - un dominio transmembrana  
 - un dominio de señalización citoplasmático, y  
 - un dominio coestimulador.

15 2. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dominio coestimulador es un dominio coestimulador de CD28 o un dominio coestimulador de 4-1BB.

20 3. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ .

4. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una bisagra.

25 5. Receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho VH tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 15 y dicho VL tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 16; o en donde dicho VH tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 25, y dicho VL tiene al menos un 80 % de identidad con la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO. 26, respectivamente.

30 6. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el dominio de unión extracelular incluye al menos un mimótopo específico de mAb que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194 o SEQ ID NO: 195.

35 7. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el dominio de unión extracelular comprende 1, 2, 3 o 4 de dichos mimótopos específicos de mAb.

40 8. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el dominio de unión extracelular incluye al menos un mimótopo CD20.

9. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el mimótopo CD20 es reconocido específicamente por rituximab.

45 10. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que dicho mimótopo CD20 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113.

50 11. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el dominio de unión extracelular comprende la siguiente secuencia:

$V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ ;  
 $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ ;  
 $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ ;  
 55  $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2$ ;  
 Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ ;  
 60  $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ -Epítipo4-(L) $_x$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ -Epítipo4-(L) $_x$ ;  
 $V_1-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_2$ ;  
 $V_1-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ ;  
 $V_1-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ ;  
 65  $V_1-(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_2-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ -Epítipo3-(L) $_x$ -Epítipo4-(L) $_x$ ;  
 $(L)_x$ -Epítipo1-(L) $_x$ - $V_1-(L)_x$ -Epítipo2-(L) $_x$ - $V_2$ ; o

(L)<sub>x</sub>-Epítopo1-(L)<sub>x</sub>-V<sub>1</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítopo2-(L)<sub>x</sub>-V<sub>2</sub>-(L)<sub>x</sub>-Epítopo3-(L)<sub>x</sub>;  
 en donde,

V<sub>1</sub> es V<sub>L</sub> y V<sub>2</sub> es V<sub>H</sub> o V<sub>1</sub> es V<sub>H</sub> y V<sub>2</sub> es V<sub>L</sub>;

L<sub>1</sub> es un enlazador adecuado para unir la cadena V<sub>H</sub> a la cadena V<sub>L</sub>;

5 L es un enlazador, que comprende preferentemente residuos de glicina y de serina, y cada aparición de L en el dominio de unión extracelular puede ser idéntica o ser diferente a otra aparición de L en el mismo dominio de unión extracelular, y

x es 0 o 1, y cada aparición de x se selecciona independientemente de las demás; y,

10 el Epítopo 1, el Epítopo 2, el Epítopo 3 y el Epítopo 4 se seleccionan independientemente de epítomos específicos de mAb, que comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198 o SEQ ID NO: 199.

12. El receptor de antígeno quimérico específico de CLL1 de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el Epítopo 1, el Epítopo 2, el Epítopo 3 y/o el Epítopo 4 es un mimótopo específico de mAb, que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113.

13. Una célula inmune linfoide genomanipulada, que expresa en la membrana de superficie celular un CAR anti-CLL1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20 14. La célula inmune linfoide genomanipulada de acuerdo con la reivindicación 13, derivada de linfocitos T inflamatorios, de linfocitos T citotóxicos, de linfocitos T reguladores o de linfocitos T auxiliares.

25 15. La célula inmune linfoide genomanipulada de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en la que la expresión de TCR se suprime en dicha célula inmune, y/o en donde la expresión de al menos una proteína del MHC, preferentemente β2m o HLA, se reprime o se suprime en dicha célula inmune.

30 16. La célula inmune linfoide genomanipulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para su uso en terapia.

17. La célula inmune linfoide genomanipulada para su uso en terapia de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la afección es una afección de cáncer hematológico.

35 18. La célula inmune linfoide genomanipulada para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la afección de cáncer hematológico es leucemia mielógena aguda (AML).

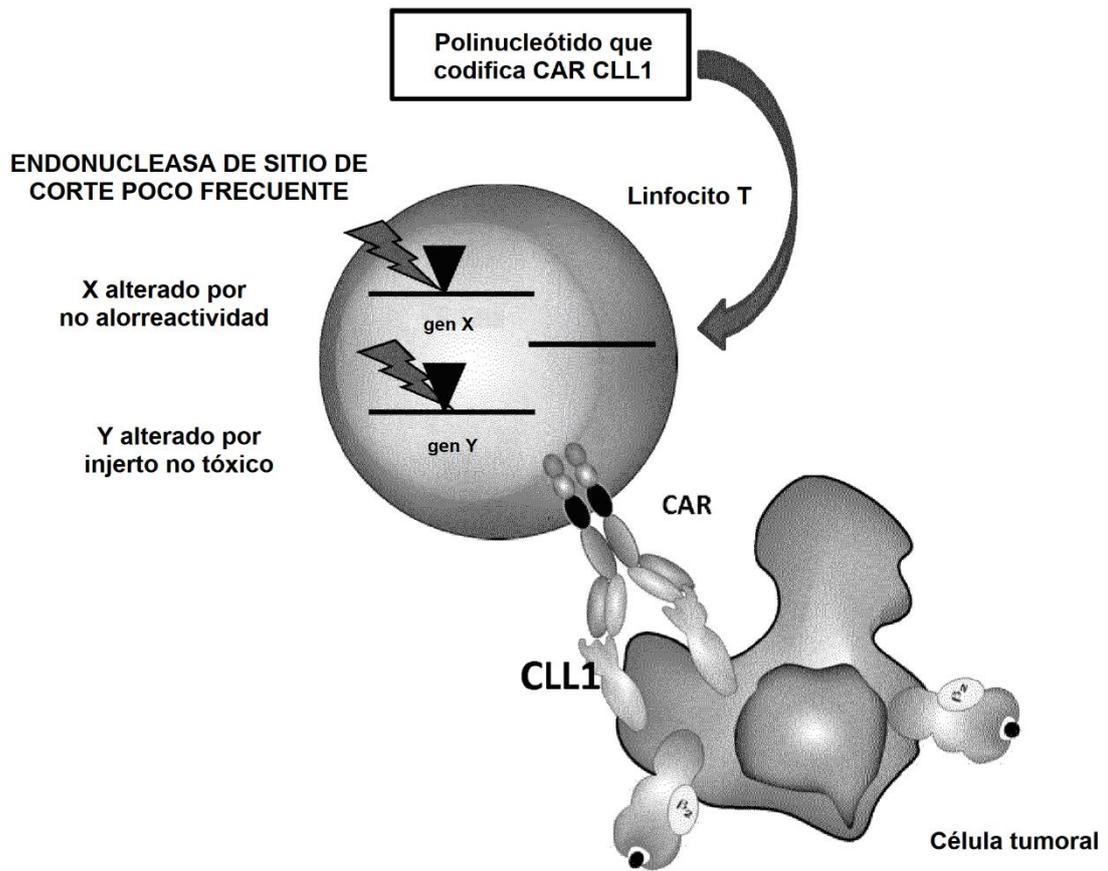


Figura 1

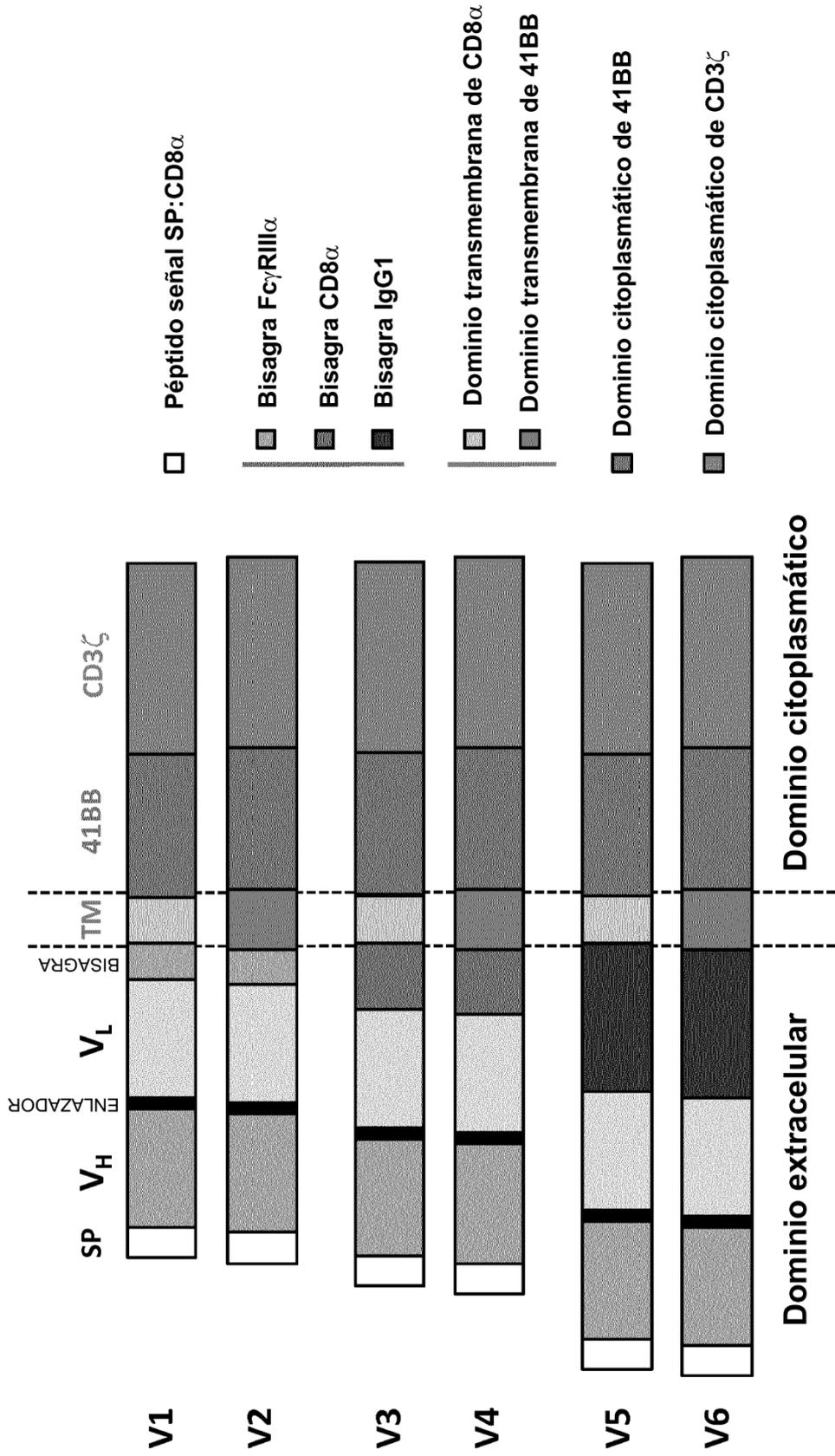


Figura 2

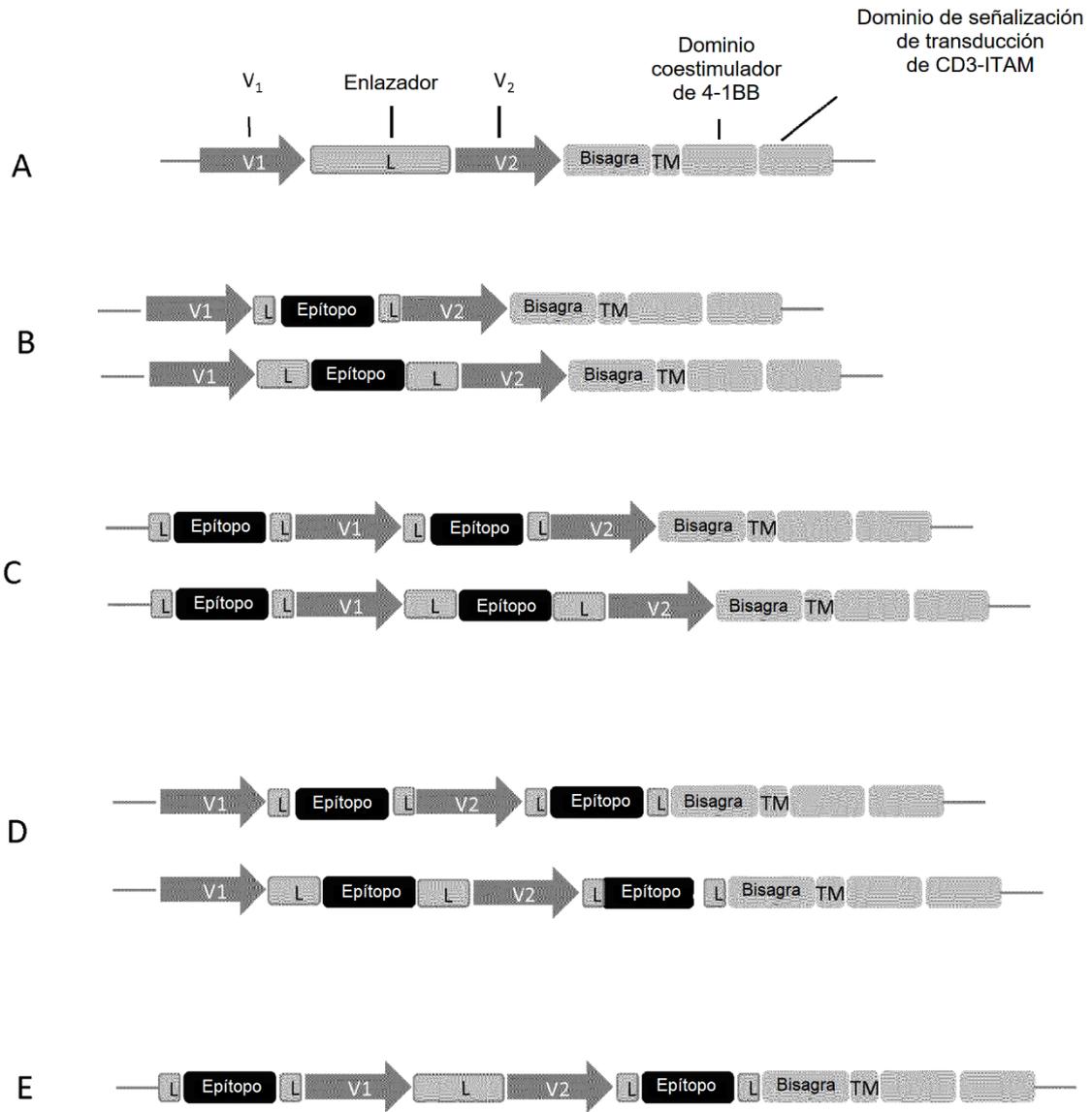


Figura 3A

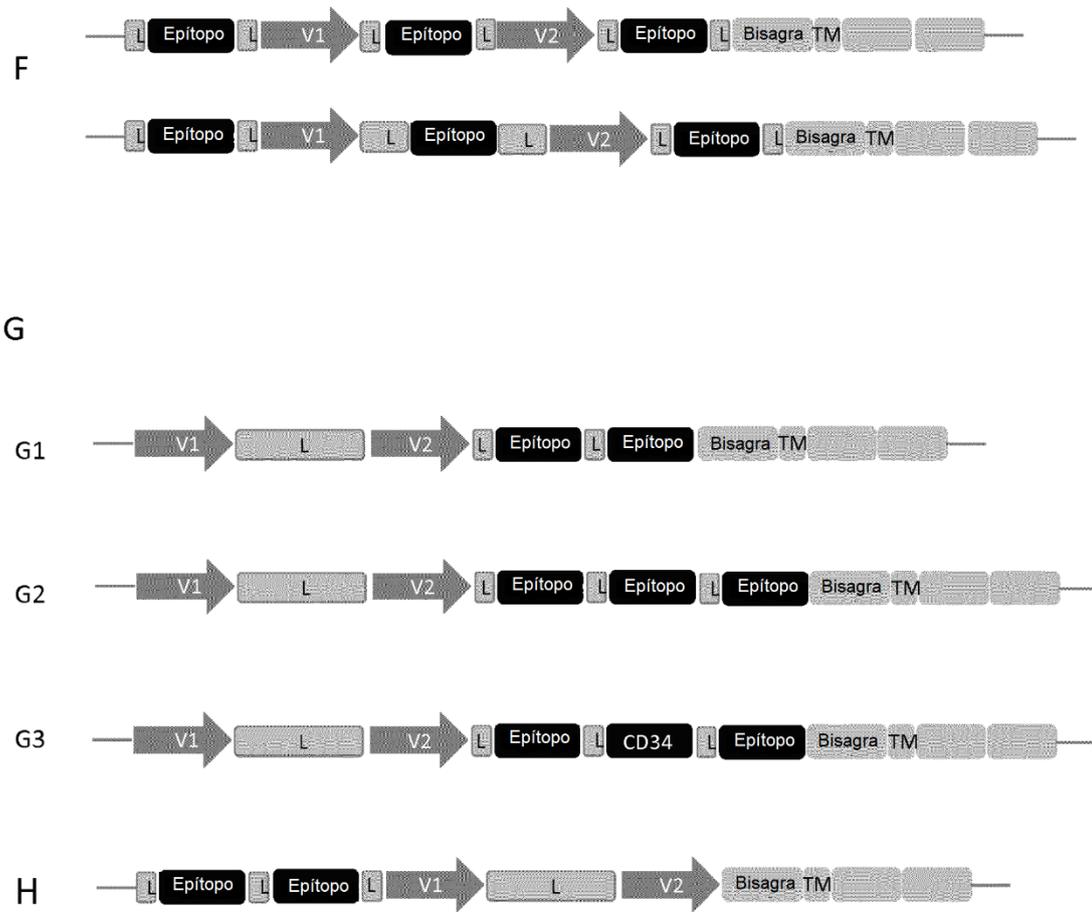


Figura 3B