

REIVINDICACIONES

1. Una partícula lentiviral que comprende, expuesta en la superficie de la partícula:

Una molécula de fusión que comprende:

- a) un dominio extracelular CD58, o un fragmento funcional del mismo,
 - b) un dominio extracelular CD80 o CD86, o un fragmento funcional del mismo,
 - c) un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo anti-CD3; y
- una glicoproteína viral (proteína G),

en donde la partícula lentiviral comprende un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico que se une específicamente a CD19.

2. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la partícula lentiviral comprende un polinucleótido que codifica una unión libre FKBP12- rapamicina (FRB).

3. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la partícula lentiviral comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de cadena gamma de citoquina sintética y un polipéptido de cadena beta de citoquina sintética.

4. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de unión a ligando que comprende un dominio scFv, en donde el scFv comprende además un VL que comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 206 y un VH que comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 208.

5. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el scFv comprende un espaciador que comprende una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 207.

6. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el espaciador scFv comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 207.

7. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el scFv comprende una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 195.

8. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde el scFv comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 195.

9. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en donde el scFv está codificado por una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85

%, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 194.

10. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el scFv está codificado por la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 194.

11. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de bisagra CD8.

12. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dominio de bisagra CD8 está codificado por una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 196.

13. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dominio bisagra CD8 está codificado por la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 196.

14. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dominio bisagra CD8 comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 197.

15. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dominio bisagra CD8 comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 197.

16. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio transmembrana CD28.

17. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el dominio transmembrana CD28 está codificado por una secuencia polinucleotídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 198.

18. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el dominio transmembrana CD28 está codificado por la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 198.

19. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el dominio transmembrana CD28 comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 199.

20. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el dominio transmembrana CD28 comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 199.

21. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un endodominio 4-1BB.

22. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el endodominio 4-1BB está codificado por una secuencia polinucleotídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 200.

23. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el endodominio 4-1BB está codificado por la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 200.

24. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el endodominio 4-1BB comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 201.

25. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el endodominio 4-1BB comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 201.

26. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un endodominio CD3ζ.

27. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el endodominio CD3ζ está codificado por una secuencia polinucleotídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 202.

28. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el endodominio CD3ζ está codificado por la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 202.

29. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el endodominio CD3ζ comprende una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 203.

30. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el endodominio CD3ζ comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 203.

31. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde el polinucleótido que codifica el receptor de antígeno quimérico comprende una secuencia de polinucleótidos al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 204.

32. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde el polinucleótido que codifica el receptor de antígeno quimérico comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 204.

33. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende una secuencia polipeptídica al

menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 205.

34. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 205.

35. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde el dominio extracelular CD58, o un fragmento funcional del mismo, comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 10.

36. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-CD3 es un dominio scFv que comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 31.

37. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde el dominio extracelular CD80, o un fragmento funcional del mismo, comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 12.

38. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde el dominio extracelular CD86, o un fragmento funcional del mismo, comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 13.

39. Partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde la molécula de fusión comprende, en orden N-terminal a C-terminal, el dominio extracelular CD58, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-CD3 y el dominio extracelular CD86.

40. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde la molécula de fusión comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 33.

41. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde la molécula de fusión comprende, en orden N-terminal a C-terminal, el dominio extracelular CD58, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-CD3 y el dominio extracelular CD80.

42. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde la glicoproteína viral (proteína G) comprende una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 74.

43. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, que comprende además un constructo policistrónico que comprende, en orden 5' a 3':

a. un primer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la FRB libre,

b. un segundo casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena gamma de la citoquina sintética,

c. un tercer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética, y

d. un cuarto casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR);

en donde cada uno de los casetes de expresión están separados por una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de sitio de escisión.

44. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica FRB es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 256, 257 o 258.

45. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica el FRB libre comprende la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 256, 257 o 258.

46. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde la secuencia polinucleotídica FRB libre codifica una secuencia polipeptídica que es al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 251, 252 o 260.

47. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en donde la secuencia polinucleotídica FRB codifica la secuencia polipeptídica de las SEQ ID NO: 251, 252 o 260.

48. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido de cadena gamma de citoquina sintética es al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 261, 262 o 263.

49. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde el polinucleótido que codifica el polipéptido de la cadena gamma de la citoquina sintética comprende la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 261, 262 o 263.

50. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en donde el polipéptido de la cadena gamma de la citoquina sintética comprende la subunidad γ y del receptor de interleuquina 2 (IL2RG) que comprende una secuencia polipeptídica al menos en un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 264 o 265.

51. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la IL2RG comprende la secuencia polipeptídica de las SEQ ID NO: 264 o 265.

52. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-51, en donde el segundo casete de expresión comprende una secuencia de polinucleótidos al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 266.

53. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 51, en donde el segundo casete de expresión comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 266.

54. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 51, en donde el segundo casete de expresión codifica una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 267.

55. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-51, en donde el segundo casete de expresión codifica una secuencia polipeptídica que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 267.

56. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 55, en donde el segundo casete de expresión comprende además una secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 que es al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 268 o 269.

57. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 56, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 comprende la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 268 o 269.

58. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-57, en donde FKBP12 comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 253.

59. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-57, en donde el FKBP12 comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 253.

60. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, en donde el polinucleótido que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntico a la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 270 o 271.

61. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde el polinucleótido que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 270 o 271.

62. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, en donde el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética comprende la subunidad β del receptor de interleuquina 2 (IL2RB) que comprende una secuencia polipeptídica al menos en un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 272 o 273.

63. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la IL2RB comprende la secuencia polipeptídica de las SEQ ID NO: 272 o 273.

64. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-63, en donde el tercer casete de expresión comprende además una secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 274.

65. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-63, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 274.

66. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-65, en donde FKBP12 comprende una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 275.

67. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-65, en donde el FKBP12 comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 275.

68. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 67, en donde el tercer casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 276.

69. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-67, en donde el tercer casete de expresión comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 276.

70. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43-69, en donde el tercer casete de expresión codifica una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 277.

71. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 69, en donde el tercer casete de expresión codifica la secuencia polipeptídica que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 277.

72. Un método para tratar un cáncer CD19+ en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto la partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la partícula lentiviral se administra por inyección intranodal, intravenosa o subcutánea.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde la partícula lentiviral se administra por inyección intranodal a través de un ganglio linfático inguinal.

75. Un método para tratar un cáncer CD19+ en un sujeto que lo necesita, el método comprende proporcionar células inmunitarias de un sujeto, poner en contacto las células inmunitarias de un sujeto mediante incubación extracorpórea con la partícula lentiviral de cualquier reivindicación anterior y administrar las células inmunitarias al sujeto mediante transfusión.

76. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 75, en donde el sujeto padece o tiene riesgo de padecer una neoplasia maligna de células B, una neoplasia maligna recidivante/refractaria que expresa CD19, un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma de células B grandes de tipo Burkitt (B-LBL), un linfoma folicular (FL), una leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de células del manto (MCL), neoplasia hematológica, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de piel, melanoma, cáncer de hueso, cáncer de cerebro, carcinoma de células escamosas, leucemia, mieloma, linfoma de células B, cáncer de riñón, cáncer de útero, adenocarcinoma, cáncer de páncreas, leucemia mielógena crónica, glioblastoma, neuroblastoma, meduloblastoma o sarcoma.

77. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72 a 76, que comprende además la administración de un ligando no fisiológico.

78. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el ligando no fisiológico comprende rapamicina o un análogo de rapamicina.

79. Una composición farmacéutica que comprende la partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 71 y un portador farmacéuticamente aceptable.

80. Una partícula lentiviral que comprende, expuesta en la superficie de la partícula:

en donde una molécula de fusión comprende

- a) un dominio extracelular CD58, o un fragmento funcional del mismo,
- b) un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo anti-CD3, y
- c) un dominio extracelular CD80, o un fragmento funcional del mismo; y una glicoproteína viral (proteína G);

en donde la partícula lentiviral comprende además un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico que se une específicamente al CD19, un FRB libre, un polipéptido sintético de la cadena gamma de una citoquina y un polipéptido sintético de la cadena beta de una citoquina,

en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de unión a ligando que comprende un scFv, un dominio bisagra, un dominio transmembrana, un endodominio 41BB y un endodominio CD3ζ, y

en donde el scFv comprende un VL que comprende SEQ ID NO: 206 y un VH que comprende SEQ ID NO: 208, el dominio bisagra comprende SEQ ID NO: 197, el dominio transmembrana comprende SEQ ID NO: 199, el endodominio 41BB comprende SEQ ID NO: 201 y el endodominio CD3ζ comprende SEQ ID NO: 203.

81. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 80, que comprende además un constructo policistrónico que comprende, en orden 5' a 3':

- a. un primer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la FRB libre,
- b. un segundo casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena gamma de la citoquina sintética,
- c. un tercer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética, y
- d. un cuarto casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde cada uno de los casetes de expresión está separado por una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de sitio de escisión.

82. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 81, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica FRB es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 256, 257 o 258.

83. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-82, en donde la secuencia polinucleotídica FRB libre codifica una secuencia polipeptídica

que es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 251, 252 o 260.

84. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde la secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido de cadena gamma de citoquina sintética es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 261, 262 o 263.

85. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde el polipéptido de cadena gamma de citoquina sintética comprende la subunidad γ del receptor de interleuquina 2 (IL2RG) que comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 264 o 265.

86. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-85, en donde el segundo casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 266.

87. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-86, en donde el segundo casete de expresión codifica una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 267.

88. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 87, en donde el segundo casete de expresión comprende además una secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de las SEQ ID NO: 268 o 269.

89. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-88, en donde la FKBP12 comprende una secuencia polipeptídica al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polipeptídica de la SEQ ID NO: 253

90. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-89, en donde el polinucleótido que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética es al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntico a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 270 o 271.

91. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 80-90, en donde el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética comprende la subunidad β del receptor de interleuquina 2 (IL2RB) que comprende una secuencia

polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 272 o 273.

92. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 91, en donde el tercer casete de expresión comprende además una secuencia polinucleotídica que codifica FKBP12 que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de la SEQ ID NO: 274.

93. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-92, en donde la FKBP12 comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 275.

94. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-93, en donde el tercer casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 276.

95. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 94, en donde el tercer casete de expresión codifica una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 277.

96. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81-95, en donde la molécula de fusión comprende una secuencia polipeptídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 72.

97. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 96, en donde la molécula de fusión comprende la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 72.

98. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 96, en donde la molécula de fusión comprende, en orden de 5' a 3':

- a. un dominio extracelular CD58, o un fragmento funcional del mismo,
- b. un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo anti-CD3, y
- c. un dominio extracelular CD80, o un fragmento funcional del mismo.

99. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, que comprende un constructo policistrónico que comprende, en orden 5' a 3':

- a. un primer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la FRB libre,
- b. un segundo casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena gamma de la citoquina sintética,

c. un tercer casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la cadena beta de la citoquina sintética, y

d. un cuarto casete de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR);

en donde el CAR se une específicamente al CD19.

100. La partícula lentiviral de acuerdo con la reivindicación 99, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de unión al ligando que comprende un scFv que comprende un VL que comprende la SEQ ID NO: 206 o una secuencia al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a esta y un VH que comprende la SEQ ID NO: 208 o secuencias al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a esta.

101. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-100, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de bisagra que comprende la SEQ ID NO: 197 o secuencias al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la misma.

102. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-101, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio transmembrana que comprende la SEQ ID NO: 199 o secuencias al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la misma.

103. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-102, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio endodominio 41BB que comprende la SEQ ID NO: 201 o secuencias al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la misma.

104. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-103, en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un endodominio CD3ζ que comprende la SEQ ID NO: 203 o una secuencia al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la misma.

105. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-104, en donde el cuarto casete de expresión codifica un polipéptido que comprende SEQ ID NO: 205 o secuencias al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la misma.

106. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-105, en donde el cuarto casete de expresión comprende una secuencia polinucleotídica al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 204.

107. La partícula lentiviral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 99-106, en donde el cuarto casete de expresión comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 204.

108. Una partícula lentiviral que comprende, expuesta en la superficie de la partícula:

en donde una molécula de fusión comprende

- a) un dominio extracelular CD58, o un fragmento funcional del mismo,
- b) un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo anti-CD3, y
- c) un dominio extracelular CD80, o un fragmento funcional del mismo; y una glicoproteína viral (proteína G);

en donde la partícula lentiviral comprende además un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico que se une específicamente a CD19,

en donde el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de unión a ligando que comprende un scFv, un dominio bisagra, un dominio transmembrana, un endodominio 41BB y un endodominio CD3ζ, y

en donde el scFv comprende un VL que comprende SEQ ID NO: 206 y un VH que comprende SEQ ID NO: 208, el dominio bisagra comprende SEQ ID NO: 197, el dominio transmembrana comprende la SEQ ID NO: 199, el endodominio 41BB comprende la SEQ ID NO: 201 y el endodominio CD3ζ comprende la SEQ ID NO: 203.