PARTÍCULAS VIRALES PSEUDOTIPIFICADAS, COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LAS MISMAS, Y USOS DE ESTAS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. de ser. 63/507.550, presentada el 12 de junio de 2023, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó electrónicamente en formato XML y se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia en formato XML, creada el 29 de mayo de 2024, se denomina “INH-027WO_SL” y tiene un tamaño de 155.722 bytes.

ANTECEDENTES

El virus de la estomatitis vesicular (VSV, por sus siglas en inglés) es un virus de ARN de cadena no codificante envuelto que pertenece al género Vesiculovirus de la familia Rhabdovirus. Es un arbovirus que puede infectar insectos, ganado, caballos y cerdos. El genoma

del VSV codifica cinco proteínas estructurales entre las que se incluye una glicoproteína (G) de transmembrana única. La glicoproteína es una glicoproteína de membrana tipo I clásica con un péptido señal amino-terminal, un ectodominio de aproximadamente 450 aminoácidos, un segmento transmembrana helicoidal alfa único y un pequeño dominio carboxiterminal intraviral. El péptido señal se escinde en el lumen del retículo endoplásmico y la glicoproteína nativa consiste en el ectodominio, el dominio transmembrana y el dominio intraviral.

G juega un papel crítico durante las etapas iniciales de infección por virus (Molecular and Cellular Aspects of Rhabdovirus Entry. Viruses 4, 117-139.), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En primer lugar, es responsable de la unión del virus a receptores específicos. Después de la unión, los viriones ingresan a la célula por una ruta endocítica mediada por clatrina. En el ambiente ácido de la vesícula endocítica, G desencadena la fusión entre las membranas viral y endosómica, lo que libera el genoma en el citosol para las etapas posteriores de la infección. La fusión se cataliza por una gran transición estructural inducida por un pH bajo desde una conformación previa a la fusión hacia una posterior, que son ambas triméricas (Roche, S., Bressanelli, S., Rey, F. A., y Gaudin, Y. (2006). Crystal structure of the low-pH form of the vesicular stomatitis virus glycoprotein G. Science

313, 187-191. Roche, S., Rey, F. A., Gaudin, Y., y Bressanelli, S. (2007). Structure of the prefusion form of the vesicular stomatitis virus glycoprotein g. Science 315, 843-848), cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad).

La cadena polipeptídica del ectodominio G se pliega en tres dominios distintos que son el dominio de fusión (FD, por sus siglas en inglés), el dominio de homología de pleckstrina (PHD, por sus siglas en inglés) y el dominio de trimerización (TrD, por sus siglas en inglés). Durante la transición estructural, el FD, el PHD y el TrD conservan su estructura terciaria. No obstante, sufren grandes reordenamientos en su orientación relativa debido a cambios secundarios en los segmentos de bisagra (S1 a S5) que se repliegan durante el cambio conformacional inducido por pH bajo (Roche et al., 2006; Roche et al., 2007).

Se ha demostrado que el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R, por sus siglas en inglés) y otros miembros de esta familia de receptores sirven como receptores del VSV (Finkelshtein, D., Werman, A., Novick, D., Barak, S., and Rubinstein, M. (2013). El receptor de LDL y los miembros de su familia sirven como los receptores celulares para el virus de la estomatitis vesicular. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 110, 7306-7311, se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). El VSV-G

puede usarse para pseudotipificar otros virus y los lentivirus pseudotipificados con VSV-G (VSV-G-LV, por sus siglas en inglés) exhiben el mismo tropismo amplio que el VSV. No obstante, este tropismo amplio puede inhibir el direccionamiento selectivo de tipos celulares específicos. Por lo tanto, existe la necesidad, de proteínas VSV-G modificadas (mutadas o mutantes) que puedan usarse para pseudotipificar virus que anulen su unión al receptor de LDL. Las presentes modalidades, cumplen estas necesidades así como otras.

La molécula CD7 humana es una glicoproteína de superficie celular con un peso molecular de aproximadamente 40 kDa que pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas. La molécula CD7 se expresa principalmente en la superficie de la mayoría de los timocitos, más de 85 % de la superficie de los linfocitos T de sangre periférica y la superficie de las células destructoras naturales. Las modalidades descritas en la presente proporcionan polipéptidos y anticuerpos contra CD7, composiciones que comprenden los mismos, y usos de estos.

CD8 (grupo de diferenciación 8) es una glicoproteína transmembrana que es un marcador específico para una subclase de células T (que incluye células T citotóxicas). Sin desear limitarse a una teoría particular, CD8 se ensambla como un heterodímero de las subunidades CD8 alfa y CD8 beta o como un homodímero CD8 alfa. El complejo

CD8 dimérico ensamblado actúa como correceptor junto con el receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés) para reconocer la presentación de antígenos por las células MHC de clase I. CD8 juega un papel en el desarrollo de las células T y la activación de células T maduras. Los cambios en la localización de las células T pueden reflejar la progresión de una respuesta inmunitaria y pueden ocurrir con el tiempo. Las modalidades descritas en la presente proporcionan polipéptidos y anticuerpos contra CD8, composiciones que comprenden los mismos, y usos de estos.

BREVE SUMARIO

En algunas modalidades, se proporciona un polipéptido VSV-G, el polipéptido VSV-G que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas, de la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución por un aminoácido cargado.

En algunas modalidades, el aminoácido cargado está en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354.

En algunas modalidades, la sustitución por el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R.

En algunas modalidades, se proporciona un polipéptido VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, que comprende además una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, se proporciona un polipéptido VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, que comprende además una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, se proporciona una partícula viral que comprende un polipéptido VSV-G como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende además una entidad de direccionamiento como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la partícula viral es un lentivirus pseudotipificado como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga de interés como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la molécula heteróloga de interés es un receptor de antígeno quimérico ("CAR", por sus siglas en inglés) como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de unión a antígeno que se une a CD20 como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD7 como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD8 como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para suministrar una molécula heteróloga a una célula diana, el método que comprende poner en contacto la célula con un vector viral que comprende:

a) un polipéptido VSV-G como se proporciona en la presente;

b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y

c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

En algunas modalidades, se proporciona un método para suministrar una molécula heteróloga de interés a una célula diana en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto un vector viral que comprende:

a) una proteína VSV-G como se proporciona en la presente;

b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y

c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

En algunas modalidades, la molécula heteróloga es un receptor de antígeno quimérico como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto un vector viral que comprende:

a) una proteína VSV-G como se proporciona en la presente;

b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y

c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

En algunas modalidades, la molécula heteróloga es un receptor de antígeno quimérico como se proporciona en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1A y la Figura 1B ilustran estructuras cristalinas de VSV-G unidas al LDL-R. La Figura 1A ilustra la estructura cristalina de VSV-G unida a CR3 del LDL-R. La Figura 1B ilustra la estructura cristalina de VSV-G unida a CR2 del LDL-R.

La Figura 2A y la Figura 2B ilustran el efecto de añadir aminoácidos cargados negativamente a la interfaz de unión VSV-G:LDL-R sobre el tropismo nativo y la fusogenicidad. La Figura 2A ilustra la titulación de constructos VSV-G en células SupT1. La Figura 2B ilustra la titulación funcional de cada constructo calculada a partir de la titulación en la Figura 2A.

La Figura 3 ilustra una alineación de los ectodominios de diferentes proteínas VSV-G de diferentes cepas.

La Figura 4 ilustra el efecto de diversas mutaciones del VSV-G sobre la estabilidad sérica de

constructos virales en combinación con un aglutinante del CD7.

La Figura 5 ilustra el efecto de diversas mutaciones del VSV-G sobre la estabilidad sérica de constructos virales en combinación con un aglutinante del CD7.

La Figura 6A-L muestra datos de citometría de flujo de las PBMC humanas transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD7 como se describe en la presente.

La Figura 6M muestra datos de citometría de flujo de las PBMC humanas transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD7 como se describe en la presente.

La Figura 7A-L muestra datos de citometría de flujo de las PBMC de primates no humanos transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD7 como se describe en la presente.

La Figura 7M muestra datos de citometría de flujo de las PBMC de primates no humanos transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD7 como se describe en la presente.

La Figura 8A muestra datos de citometría de flujo de las PBMC humanas transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD8 como se describe en la presente.

La Figura 8B muestra datos de citometría de flujo de las PBMC de primates no humanos transducidas con vectores ilustrativos que comprenden aglutinantes del CD8 como se describe en la presente.

La Figura 9A y la Figura 9B ilustran la transducción de GFP o CAR de células SupT1 utilizando partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G que albergan aglutinantes del CD7 o CD8 como se proporciona en la presente. La Figura 9A ilustra la transducción de GFP. La Figura 9B ilustra la transducción de CAR.

La Figura 10A ilustra la capacidad de partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que albergan un aglutinante del CD7 para transducir células SupT1 así como las PBMC de primates humanos y no humanos. La Figura 10B ilustra la transducción de células en ausencia del aglutinante del CD7. La Figura 10C ilustra la transducción de las PBMC de primates humanos y no humanos en términos de MOI calculado a partir de la titulación de SupT1. VSV-G* denota polipéptido VSV-G que comprende I182E, T214N, T352A que corresponde a un polipéptido maduro de la sec. con núm. de ident.: 23 o sec. con núm. de ident.: 25 (con mutaciones I196E, T230N y T368A (con secuencia líder y numeración ajustada).

La Figura 11A y la Figura 11B ilustran la transducción fuera de la diana de partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que albergan un aglutinante del

CD7 en un panel de líneas celulares de células B en comparación con células SupT1 de control. La Figura 11A ilustra los datos para la transducción de GFP. La Figura 11B ilustra los datos para la transducción de CAR20-T2A-GFP. VSV-G* denota un polipéptido VSV-G que comprende mutaciones I182E, T214N, y T352A como se proporciona en la presente.

La Figura 12A y la Figura 12B ilustran la capacidad de partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que utilizan aglutinantes del CD7 y un transgén CD20-CAR como se proporciona en la presente para destruir células de linfoma de Daudi (Figura 12A) o células de linfoma Raji (Figura 12B). Las constructos CAR20 utilizaron dominios de unión a antígeno que comprenden rituximab, o CD20AB1 sec. con núms. de ident.: 75 o 76 como se proporciona en la presente.

La Figura 13A y la Figura 13B ilustran la capacidad de las partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que utilizan aglutinantes del CD7 y un transgén CD20-CAR como se proporciona en la presente para agotar las células B in vivo en ratones NSG huCD34. Las células B se detectaron mediante evaluación para CD20 (Figura 13A) o CD19 (Figura 13B).

La Figura 14A y la Figura 14B ilustran la capacidad de las partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que utilizan aglutinantes del CD7 y un transgén CD20-CAR como se proporciona en la presente para prevenir la formación de tumores in vivo. La Figura 14A ilustra el diseño

experimental. La Figura 14B ilustra que los ratones que recibieron partículas lentivirales i.v. como se proporciona en la presente antes de la infusión del tumor Raji tuvieron una carga tumoral significativamente menor que los ratones que recibieron el vector de control (GFP) o los ratones no tratados. Carga tumoral medida mediante imágenes IVIS.

La Figura 15A y la Figura 15B ilustran la capacidad de las partículas lentivirales pseudotipificadas con VSV-G* que utilizan aglutinantes del CD7 y un transgén CD20-CAR como se proporciona en la presente para eliminar los tumores Raji establecidos in vivo. La Figura 15A ilustra el diseño experimental. La Figura 15B ilustra que los ratones que recibieron partículas lentivirales i.v. como se proporciona en la presente después de 6 días después de la infusión del tumor Raji tuvieron sus cargas tumorales disminuidas por debajo del límite de detección. Carga tumoral medida mediante imágenes IVIS.

La Figura 16 ilustra un experimento piloto que combina I182E con tanto I347G como T352E o I182E con T352Q/E, mostrando de ese modo un posible nivel bajo de beneficio aditivo a variaciones adicionales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se proporcionan proteínas VSV-G mutantes que pueden usarse, por ejemplo, para pseudotipificar un virus, tal como un lentivirus. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales de una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Nueva Jersey, una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Indiana, una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Alagoas, una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Maraba o una cepa del virus de la estomatitis vesicular de Carajas.

Los virus pseudotipificados que comprenden las proteínas VSV-G mutantes pueden usarse junto con una entidad de direccionamiento para facilitar la fusión del virus pseudotipificado con una célula o tejido específico basado en la expresión de la diana en la célula o el tejido.

A menos que se defina de alguna otra manera, todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado comúnmente entendido por el experto en la técnica a quien le pertenecen las modalidades descritas.

Como se usa en la presente, los términos “un” o “uno(a)” significan que “al menos uno” o “uno o más” a menos que el contexto indique claramente de alguna otra manera.

Como se usa en la presente, el término “aproximadamente” significa que el valor numérico es

aproximado y pequeñas variaciones no afectarían significativamente la práctica de las modalidades descritas. Cuando se usa una limitación numérica, a menos que el contexto indique de alguna otra manera, “aproximadamente” significa que el valor numérico puede variar en ± 10 % y permanecer dentro del alcance de las modalidades descritas. Adicionalmente, cuando una frase recita “aproximadamente x a y”, el término “aproximadamente” modifica tanto x como y y puede usarse indistintamente con la frase “aproximadamente x a aproximadamente y” a menos que el contexto dicte de alguna otra manera.

“Activación” como se usa en la presente en referencia a una célula T se refiere al estado de una célula T que se ha estimulado suficientemente para inducir la proliferación celular detectable. La activación también puede asociarse con la producción inducida de citocinas y las funciones efectoras detectables. El término “células T activadas” se refiere a, entre otras cosas, células T que están experimentando división celular.

Como se usa en la presente, “aliviar” una enfermedad significa reducir la gravedad de uno o más síntomas de la enfermedad.

El término “antígeno” como se usa en la presente se define como una molécula que provoca una respuesta inmunitaria. Esta respuesta inmunitaria puede implicar la

producción de anticuerpos o la activación de células inmunológicamente competentes específicas, o ambas. El experto en la técnica entenderá que cualquier macromolécula, que incluye virtualmente todas las proteínas o péptidos, puede servir como antígeno. El término “antígeno” también puede referirse a una molécula a la que un anticuerpo o molécula similar a un anticuerpo puede unirse o es reconocida por el anticuerpo o molécula similar a un anticuerpo.

El término “molécula de anticuerpo”, “anticuerpo” o dominio de unión a antígeno, como se usa ese término en la presente, se refiere a un polipéptido, p. ej., una cadena de inmunoglobulina o fragmento de esta, que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina funcional. Una molécula de anticuerpo abarca anticuerpos (p. ej., anticuerpos de longitud completa) y fragmentos de anticuerpos. En algunas modalidades, una molécula de anticuerpo comprende una unión a antígeno o fragmento funcional de un anticuerpo de longitud completa, o una cadena de inmunoglobulina de longitud completa. Por ejemplo, un anticuerpo de longitud completa es una molécula de inmunoglobulina (Ig, por sus siglas en inglés) (p. ej., un anticuerpo IgG) que se produce de manera natural o se forma mediante procesos recombinatorios normales de fragmentos de genes de inmunoglobulina. En las modalidades, una molécula de anticuerpo se refiere a una porción de unión a antígeno inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina,

tal como un fragmento de anticuerpo. Un fragmento de anticuerpo, p. ej., fragmento funcional, comprende una porción de un anticuerpo, p. ej., Fab, Fab', F(ab')2, F(ab)2, fragmento variable (Fv, por sus siglas en inglés), anticuerpo de dominio (dAb, por sus siglas en inglés) o fragmento variable monocatenario (scFv, por sus siglas en inglés). Un fragmento de anticuerpo funcional se une al mismo antígeno que el reconocido por el anticuerpo intacto (p. ej., de longitud completa). Los términos "fragmento de anticuerpo" o "fragmento funcional" también incluyen fragmentos aislados que consisten en las regiones variables, tales como los fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o moléculas polipeptídicas monocatenarias recombinantes en las que las regiones variables ligera y pesada se conectan mediante un enlazador peptídico ("proteínas scFv"). En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo no incluye porciones de anticuerpos sin actividad de unión a antígeno, tales como fragmentos Fc o residuos de aminoácidos únicos. Las moléculas de anticuerpo ilustrativas incluyen anticuerpos de longitud completa y fragmentos de anticuerpo, p. ej., dAb (anticuerpo de dominio), fragmentos monocatenarios, Fab, Fab', y F(ab')2 y fragmentos variables monocatenarios (scFv).

El término "molécula de anticuerpo" también abarca fragmentos enteros o de unión a antígeno de anticuerpos de

dominio, o dominio único, que también pueden denominarse "sdAb" o "VHH." Los anticuerpos de dominio comprenden VH o VL que pueden actuar como fragmentos de anticuerpos independientes. Además, los anticuerpos de dominio incluyen anticuerpos solo de cadena pesada (HCAb, por sus siglas en inglés). Los anticuerpos de dominio también incluyen un dominio CH2 de una IgG como el supercóntigo base en el que se injertan los bucles CDR. También puede definirse generalmente como polipéptido o proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que se compone por cuatro regiones marco interrumpidas por tres regiones determinantes de complementariedad. Esto se representa como FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Los sdAbs pueden producirse en camélidos tales como llamas, pero también pueden generarse sintéticamente usando técnicas que son muy conocidas en la técnica. La numeración de los residuos de aminoácidos de un sdAb o polipéptido es de acuerdo con la numeración general para los dominios VH determinada por Kabat et al. ("Secuencia de proteínas de interés inmunológico", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publicación núm. 91, que se incorpora en la presente como referencia). De acuerdo con esta numeración, FR1 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las posiciones 1-30, CDR1 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las posiciones 31-36, FR2 de un sdAb comprende los aminoácidos en las posiciones 36-49, CDR2 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las

posiciones 50-65, FR3 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las posiciones 66-94, CDR3 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las posiciones 95-102, y FR4 de un sdAb comprende los residuos de aminoácidos en las posiciones 103-113. Los anticuerpos de dominio también se describen en WO2004041862 y WO2016065323, cada uno de los cuales se incorpora en la presente como referencia. Los anticuerpos de dominio pueden ser una entidad de direccionamiento como se describe en la presente.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de alguna otra manera, "fragmento de anticuerpo" o "fragmento de unión a antígeno" se refiere a fragmentos de unión a antígeno, *es decir*, fragmentos de anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno unido por el anticuerpo de longitud completa, *p. ej.*, fragmentos que conservan una o más regiones de CDR. Los ejemplos de fragmentos de unión a anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$, y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocatenarias, *p. ej.*, sc-Fv; nanocuerpos (anticuerpo de dominio único) y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Un "fragmento Fab" se compone de una cadena ligera y las regiones C_H1 y variables de una cadena pesada. La cadena pesada de una molécula Fab no puede formar un enlace disulfuro con otra molécula de cadena pesada.

Una región “Fc” contiene dos fragmentos de cadena pesada que comprenden los dominios C_H2 y C_H3 de un anticuerpo. Los dos fragmentos de cadena pesada se mantienen unidos por dos o más enlaces disulfuro y por interacciones hidrófobas de los dominios C_H3.

Un “fragmento Fab” contiene una cadena ligera y una porción o fragmento de una cadena pesada que contiene el dominio V_H y el dominio C_H1 y también la región entre los dominios C_H1 y C_H2, de tal manera que puede formarse un enlace disulfuro intercadena entre las dos cadenas pesadas de dos fragmentos Fab' para formar una molécula $F(ab')_2$.

Un “fragmento $F(ab')_2$” contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que contienen una porción de la región constante entre los dominios C_H1 y C_H2, de tal manera que se forma un enlace disulfuro intercadena entre las dos cadenas pesadas. Por lo tanto, un fragmento $F(ab')_2$ se compone por dos fragmentos Fab' que se mantienen unidos por un enlace disulfuro entre las dos cadenas pesadas.

La “región Fv” incluye las regiones variables tanto de las cadenas pesada como ligera, pero carece de las regiones constantes.

El término anticuerpo “Fv monocatenario” o “scFv” se refiere a fragmentos de anticuerpo que comprenden los dominios V_H y V_L de un anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una cadena polipeptídica única.

Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios V_H y V_L, que permite que el scFv forme la estructura deseada para la unión a antígeno. Para una revisión de scFv, ver Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315. Ver también la publicación de la solicitud de patente internacional núm. WO 88/01649 y patente de los EE. UU. núms. 4.946.778 y 5.260.203.

Las moléculas de anticuerpo pueden ser monoespecíficas (p. ej., monovalentes o bivalentes), biespecíficas (p. ej., bivalentes, trivalentes, tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes), triespecíficas (p. ej., trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente), o con órdenes de especificidad superiores (p. ej., tetraespecíficas) y/u órdenes de valencia superiores más allá de la hexavalencia. Una molécula de anticuerpo puede comprender un fragmento funcional de una región variable de cadena ligera y un fragmento funcional de una región variable de cadena pesada, o las cadenas pesada y ligera pueden fusionarse juntas en un polipéptido único.

Además, los antígenos pueden derivarse del ADN recombinante o genómico. El experto en la técnica entenderá que cualquier ADN, que comprende una secuencia de nucleótidos o una secuencia de nucleótidos parcial que codifica una proteína que incita una respuesta inmunitaria, codifica por lo tanto un “antígeno” como ese término se usa en la presente.

Además, un experto en la técnica entenderá que un antígeno no necesita codificarse únicamente por una secuencia de nucleótidos de longitud completa de un gen. Además, un experto en la técnica entenderá que un antígeno no necesita codificarse por un "gen" en absoluto. Es fácilmente evidente que un antígeno puede generarse, sintetizarse o puede derivarse de una muestra biológica. Tal muestra biológica puede incluir, pero no se limita a una muestra de tejido, una muestra tumoral, una célula o un fluido biológico.

En ciertas modalidades, los anticuerpos monoclonales en la presente también incluyen anticuerpos camelizados de dominio único. *Ver, p. ej.,* Muyldermans *et al*. (2001) *Trends Biochem. Sci*. 26:230; Reichmann *et al.* (1999) *J. Immunol. Methods* 231:25; WO 94/04678; WO 94/25591; patente de los EE. UU. núm. 6.005.079). En una modalidad, la presente invención proporciona anticuerpos de dominio único que comprenden dos dominios V_H con modificaciones de tal manera que se forman anticuerpos de dominio único.

Como se usa en la presente, el término "diacuerpos" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpo con dos sitios de unión a antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectados a un dominio variable de cadena ligera (V_L) en la misma cadena polipeptídica (V_H-V_L o V_L-V_H). Al usar un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios de la misma cadena,

los dominios se ven obligados a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena, creando dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos se describen más completamente en, *p. ej.*, EP 404.097; WO 93/11161; y Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448. Para una revisión de las variantes de anticuerpos diseñados por ingeniería genética, ver generalmente Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136.

"Anticuerpo aislado" se refiere al estado de purificación de un compuesto de unión y en tal contexto significa que la molécula está sustancialmente libre de otras moléculas biológicas tales como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, carbohidratos u otro material tal como desechos celulares y medios de crecimiento. Generalmente, el término "aislado" no pretende referirse a una ausencia completa de tal material o a una ausencia de agua, reguladores o sales, a menos que estén presentes en cantidades que interfieran sustancialmente con el uso experimental o terapéutico del compuesto de unión como se describe en la presente.

El término "anticuerpo monoclonal", como se usa en la presente, se refiere a una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, *es decir*, las moléculas de anticuerpo que comprenden la población son idénticas en secuencia de aminoácidos excepto por posibles mutaciones naturales y/o modificaciones postraduccionales que pueden estar presentes en cantidades menores. En contraste, las

preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) incluyen típicamente una multitud de anticuerpos diferentes que tienen diferentes secuencias de aminoácidos en sus dominios variables, particularmente sus CDR, que a menudo son específicas para diferentes epítopos. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como que se obtiene de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se ha de interpretar como que requiere producción del anticuerpo por cualquier método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que se usarán de acuerdo con la presente invención pueden elaborarse mediante el método de hibridoma primero descrito por Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495, o pueden elaborarse mediante métodos de ADN recombinante (*ver, p. ej.,* patente de los EE. UU. núm. 4.816.567). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden aislarse de bibliotecas de anticuerpos de fagos usando las técnicas descritas en Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 y Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol*. 222: 581-597, por ejemplo. *Ver también* Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol*. 116:731.

Como se usa en la presente, el término "anticuerpo humanizado" se refiere a formas de anticuerpos que contienen secuencias de anticuerpos tanto humanos como no humanos (*p. ej.,* murinos, ratas). En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los que todos o

sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones marco (FR, por sus siglas en inglés) son aquellas de una secuencia de inmunoglobulina humana. Un anticuerpo humanizado puede opcionalmente comprender al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina humana (Fc).

El término “anticuerpo completamente humano” se refiere a un anticuerpo que comprende únicamente secuencias de proteínas de inmunoglobulina humana. Un anticuerpo completamente humano puede contener cadenas de carbohidratos murinas si se produce en un ratón, en una célula de ratón o en un hibridoma derivado de una célula de ratón. Similarmente, “anticuerpo de ratón” se refiere a un anticuerpo que comprende únicamente secuencias de inmunoglobulina de ratón. Alternativamente, un anticuerpo completamente humano puede contener cadenas de carbohidratos de rata si se produce en una rata, en una célula de rata o en un hibridoma derivado de una célula de rata. Similarmente, “anticuerpo de rata” se refiere a un anticuerpo que comprende únicamente secuencias de inmunoglobulina de rata.

En algunas modalidades, la unidad estructural de anticuerpo básico comprende un tetrámero. Cada tetrámero incluye dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, donde cada par tiene una cadena “ligera” (aproximadamente 25 kDa) y una cadena “pesada” (aproximadamente 50-70 kDa).

La porción aminoterminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento de antígenos. La porción carboxiterminal de la cadena pesada puede definir una región constante principalmente responsable de la función efectora. Típicamente, las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Además, las cadenas pesadas humanas se clasifican típicamente como mu, delta, gamma, alfa o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes se unen mediante una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, con la cadena pesada que también incluye una región "D" de aproximadamente 10 o más aminoácidos. Ver en general, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989).

Las regiones variables de cada par de cadena ligera/pesada forman el sitio de unión a anticuerpo. Por lo tanto, en general, un anticuerpo intacto tiene dos sitios de unión. No obstante, en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión no son, en general, los mismos.

Típicamente, los dominios variables tanto de las cadenas pesadas como ligeras comprenden tres regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes

de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés), ubicadas dentro de regiones marco (FR) relativamente conservadas. Las CDR usualmente se alinean por las regiones marco, lo que permite la unión a un epítopo específico. En general, del N-terminal al C-terminal, ambos dominios variables de las cadenas ligera y pesada comprenden FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de aminoácidos a cada dominio es, generalmente, de acuerdo con las definiciones de *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. núm. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 o Chothia, *et al.*, (1989) Nature 342:878-883.

Como se usa en la presente, el término "región hipervariable" se refiere a los residuos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión a antígeno. La región hipervariable comprende residuos de aminoácidos de una "región determinante de complementariedad" o "CDR" (es *decir*, los 24-34 (CDRL1), 50-56 (CDRL2) y 89-97 (CDRL3) en el dominio variable de la cadena ligera y los residuos 31-35 (CDRH1), 50-65 (CDRH2) y 95-102 (CDRH3) en el dominio variable de la cadena pesada; Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) y/o

aquellos residuos de un “bucle hipervariable” (es *decir*, los residuos 26-32 (CDRL1), 50-52 (CDRL2) y 91-96 (CDRL3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (CDRH1), 53-55 (CDRH2) y 96-101 (CDRH3) en el dominio variable de la cadena pesada; Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol*. 196: 901-917). También puede hacerse referencia a las CDR de acuerdo con el sistema IMGT para la identificación de las CDR, que se describe en Lefranc MP. Sistema de numeración de base de datos único para análisis inmunogenéticos. Immunol Today (1997) 18:509. Como se usa en la presente, el término “marco” o residuos “FR” se refiere a aquellos residuos de dominio variable distintos de los residuos de región hipervariable definidos en la presente como residuos CDR. Las CDR proporcionan la mayoría de los residuos de contacto para la unión del anticuerpo al antígeno o epítopo. Las CDR de interés pueden derivarse de secuencias variables de cadena pesada y ligera de anticuerpos donantes, e incluyen análogos de las CDR naturales, cuyos análogos también comparten o conservan la misma especificidad de unión a antígeno y/o capacidad neutralizante que el anticuerpo donante del que se derivaron.

Como se usa en la presente, “unión específica” o “unión inmunoespecífica” o “se une inmunoespecíficamente” se refiere a la unión del anticuerpo a un antígeno predeterminado con una afinidad mucho mayor que por otro(s) antígeno(s). En algunas modalidades, el anticuerpo se une

al antígeno predeterminado con una constante de disociación (K_D) de 10^{-7} M o menos, y tal K_D es al menos dos veces menor que su K_D para unirse a un antígeno no específico (*p. ej.*, BSA, caseína u otro polipéptido no específico).

Los métodos para determinar la especificidad y afinidad del mAb por inhibición competitiva pueden encontrarse en Harlow, et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), and Muller, Meth. Enzymol. 92:589 601 (1983), cuyas referencias se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Como se usa en la presente, el término “individuo” o “sujeto”, o “paciente” usado indistintamente, significa cualquier animal, que incluye mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, tales como seres humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. Un sujeto que “lo necesita” se refiere a un sujeto que ha sido identificado como que requiere tratamiento para la afección que va a tratarse y que se trata con la intención específica de tratar tal afección. Las afecciones pueden ser, por ejemplo, cualquiera de las afecciones descritas en la presente.

Como se usa en la presente, los términos “que comprende” (y cualquier forma de comprender, tal como “comprenden”, “comprende” y “comprendido”), “que tiene” (y cualquier forma de tener, tal como “tienen” y “tiene”), “que incluye” (y cualquier forma de incluir, tal como “incluye” e “incluyen”), o “que contiene” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “contienen”), son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos adicionales, no mencionados ni etapas del método. También puede decirse que cualquier etapa o composición que use la frase transitoria de “comprenden” o “que comprende” describe lo mismo con la fase transitoria de “que consiste en” o “consiste”.

Como se usa en la presente, el término “que pone en contacto” significa la unión de dos elementos en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. Por ejemplo, “poner en contacto” el virus o vector descrito en la presente con un individuo o paciente o célula incluye la administración del virus a un individuo o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la célula.

Como se usa en la presente, el término “fusionado” o “enlazado” cuando se usa en referencia a una proteína que tiene diferentes dominios o secuencias heterólogas significa que los dominios proteicos son parte de la misma cadena

peptídica que se conectan entre sí con enlaces peptídicos u otro enlace covalente. Los dominios o sección pueden enlazarse o fusionarse directamente entre sí u otro dominio o secuencia peptídica puede estar entre los dos dominios o secuencias y tales secuencias aún se considerarían fusionadas o enlazadas entre sí. En algunas modalidades, los diversos dominios o proteínas proporcionadas en la presente se enlazan o fusionan directamente entre sí o unas secuencias enlazadoras, tales como las secuencias de glicina/serina descritas en la presente enlazan los dos dominios entre sí.

Una "enfermedad" es un estado de salud de un animal en donde el animal no puede mantener la homeostasis, y en donde si la enfermedad no mejora, la salud del animal continúa entonces deteriorándose. En contraste, un "trastorno" en un animal es un estado de salud en el que el animal es capaz de mantener la homeostasis, pero en el que el estado de salud del animal es menos favorable de lo que sería en ausencia del trastorno. Si no se trata, un trastorno no necesariamente causa una disminución adicional en el estado de salud del animal.

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se usan indistintamente en la presente, y se refieren a una cantidad de un compuesto, formulación, material o composición, como se describe en la presente efectiva para lograr un resultado biológico particular o proporciona un beneficio terapéutico o profiláctico. Tales

resultados pueden incluir, pero no se limitan a, una cantidad que cuando se administra a un mamífero, provoca un nivel detectable de activación de células inmunitarias en comparación con la activación de células inmunitarias detectada en ausencia de la composición. La respuesta inmunitaria puede evaluarse fácilmente mediante una plétora de métodos reconocidos en la técnica. El experto en la técnica entendería que la cantidad de la composición administrada en la presente varía y puede determinarse fácilmente basándose en una serie de factores tales como la enfermedad o afección que se está tratando, la edad y salud y condición física del mamífero que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular que se está administrando, y lo similar.

"Que codifica" se refiere a la propiedad inherente de secuencias específicas de nucleótidos en un polinucleótido, tal como un gen, un ADNc, o un ARNm, para servir como moldes para la síntesis de otros polímeros y macromoléculas en procesos biológicos que tienen una secuencia definida de nucleótidos (es decir, ARNr, ARNt y ARNm) o una secuencia definida de aminoácidos y las propiedades biológicas resultantes de estos. Por lo tanto, un gen codifica una proteína si la transcripción y traducción del ARNm correspondiente a ese gen produce la proteína en una célula u otro sistema biológico. Tanto la cadena codificante, la secuencia de nucleótidos que es

idéntica a la secuencia de ARNm y generalmente se proporciona en listados de secuencias, como la cadena no codificante, usada como molde para la transcripción de un gen o ADNc, pueden denominarse codificantes de la proteína u otro producto de ese gen o ADNc.

"Vector de expresión" se refiere a un vector que comprende un polinucleótido recombinante que comprende secuencias de control de expresión enlazadas operativamente a una secuencia de nucleótidos que se va a expresar. Un vector de expresión comprende suficientes elementos que actúan en cis para la expresión; otros elementos para la expresión pueden suministrarse mediante la célula huésped o en un sistema de expresión in vitro. Los vectores de expresión incluyen todos los conocidos en la técnica, tales como cósmidos, plásmidos (p. ej., desnudos o contenidos en liposomas) y virus (p. ej., virus Sendai, lentivirus, retrovirus, adenovirus y virus adenoasociados) que incorporan el polinucleótido recombinante.

Como se usa en la presente, la frase "ex vivo" en referencia a una célula que está siendo transducida, transfectada o transformada ex vivo, se refiere a una célula que está siendo transducida, transfectada o transformada fuera del sujeto, es decir, con las células que se eliminan del sujeto antes de que tales células se transduzcan, transfecten o transformen.

“Identidad” como se usa en la presente se refiere a la identidad de secuencia de subunidades entre dos moléculas poliméricas tales como entre dos moléculas de ácido nucleico o de aminoácido, tal como, entre dos moléculas polinucleotídicas o polipeptídicas. Cuando dos secuencias de aminoácidos tienen los mismos residuos en las mismas posiciones; p. ej., si una posición en cada una de las dos moléculas polipeptídicas se ocupa con una arginina, entonces son idénticas en esa posición. La identidad o el grado en que dos secuencias de aminoácidos o dos de ácidos nucleicos tienen los mismos residuos en las mismas posiciones en una alineación a menudo se expresa como un porcentaje. La identidad entre dos secuencias de aminoácidos o dos de ácidos nucleicos es una función directa del número de posiciones coincidentes o idénticas; p. ej., si la mitad de las posiciones en dos secuencias son idénticas, las dos secuencias son 50 % idénticas; si el 90 % de las posiciones (p. ej., 9 de 10), son coincidentes o idénticas, las dos secuencias de aminoácidos son 90 % idénticas.

Por “sustancialmente idéntico” se entiende un polipéptido o molécula de ácido nucleico que exhibe al menos 50 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, una cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en la presente) o secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, una cualquiera de las secuencias de ácido nucleico descritas en la presente). En

algunas modalidades, tal secuencia es al menos 60 %, 80 % u 85 %, o 90 %, 95 % o incluso 99 % idéntica a nivel de aminoácidos o ácido nucleico a la secuencia usada para la comparación. Otros porcentajes de identidad en referencia a secuencias específicas se describen en la presente.

La identidad de secuencia puede medirse/determinarse usando software de análisis de secuencias (por ejemplo, paquete de software de análisis de secuencias del Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST, BESTFIT, GAP o programas PILEUP/PRETTYBOX). Tal software coincide con secuencias idénticas o similares asignando grados de homología a diversas sustituciones, deleciones y/u otras modificaciones. Las sustituciones conservadoras incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: glicina, alanina; valina, isoleucina, leucina; ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina; serina, treonina; lisina, arginina; y fenilalanina, tirosina. En un enfoque ilustrativo para determinar el grado de identidad, puede usarse un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre e3 y e100 que indica una secuencia estrechamente relacionada. En algunas modalidades, la identidad de secuencia se determina mediante el uso de BLAST con la configuración predeterminada.

En la medida en que las modalidades proporcionadas en la presente, incluyen una composición que comprende diversas proteínas, estas proteínas pueden, en algunos casos, comprender secuencias de aminoácidos que tienen identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos descritas en la presente. Por lo tanto, en ciertas modalidades, dependiendo de la secuencia particular, el grado de identidad de secuencia es preferentemente mayor que 50 % (p. ej., 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más) a las sec. con núms. de ident. descritas en la presente. Además de estos porcentajes, se proporcionan otros porcentajes de identidad en la presente. La identidad entre polipéptidos puede determinarse mediante el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman tal como se implementa en el programa MPSRCH (Oxford Molecular), usando una búsqueda de brecha afín con parámetros penalización abierta de brecha — 12 y penalización de extensión de brecha = 1.

Estas proteínas pueden, en comparación con las proteínas descritas, incluir uno o más (p. ej., 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) sustituciones conservadoras de aminoácidos, es decir, reemplazos de un aminoácido por otro que tiene una cadena lateral relacionada. Los aminoácidos codificados genéticamente se dividen generalmente en cuatro familias: (1) ácido, es decir, aspartato, glutamato; (2)

básico, es decir, lisina, arginina, histidina; (3) no polar, es decir, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano; y (4) polar sin carga es decir glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. La fenilalanina, el triptófano y la tirosina a veces se clasifican conjuntamente como aminoácidos aromáticos. En general, la sustitución de aminoácidos únicos dentro de estas familias no tiene un efecto mayor sobre la actividad biológica. Las proteínas pueden tener una o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) deleciones de aminoácidos con respecto a las secuencias de proteínas descritas. Las proteínas también pueden incluir una o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) inserciones (p. ej., cada una de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos) en relación con las secuencias de proteínas descritas. Los cambios también pueden ser no conservadores como se proporciona en la presente.

Como se usa en la presente, la frase “in vivo” en referencia a una célula que está siendo transducida, transfectada o transformada in vivo, se refiere a una célula que está siendo transducida, transfectada o transformada en el sujeto sin que se eliminen las células del sujeto antes de que tales células se transduzcan, transfecten o transformen.

“Aislado” significa alterado o eliminado del estado natural. Por ejemplo, un ácido nucleico o un péptido

presente de manera natural en un animal vivo no está "aislado", sino que el mismo ácido nucleico o péptido separado parcial o completamente de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado". Un ácido nucleico o proteína aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en un entorno no nativo tal como, por ejemplo, una célula huésped.

Un "lentivirus" como se usa en la presente se refiere a un género de la familia Retroviridae que es capaz de infectar células que no se dividen. Ejemplos no limitantes de lentivirus son el VIH, VIS y VIF. Los vectores o partículas de tipo viral derivados de lentivirus pueden usarse para transducir células y suministrar genes u otras moléculas y hacer que se expresen en una célula ya sea in vitro (ex vivo) o in vivo.

Por el término "modificado" como se usa en la presente, se entiende a un estado o estructura cambiados de una molécula o célula como se proporciona en la presente. Las moléculas pueden modificarse de muchas maneras, que incluyen química, estructural y funcionalmente, tales como mutaciones, sustituciones, inserciones o deleciones (p. ej., deleciones internas, truncamientos). Las células pueden modificarse mediante la introducción de ácidos nucleicos o la expresión de proteínas heteróloga.

Por el término “modular”, como se usa en la presente, se entiende mediar un aumento o disminución en el nivel de una respuesta en un sujeto en comparación con el nivel de una respuesta en el sujeto en ausencia de un tratamiento o compuesto, y/o comparado con el nivel de una respuesta en un sujeto de cualquier otra manera idéntico pero no tratado. El término abarca perturbar y/o afectar una señal o respuesta nativa, mediando de ese modo una respuesta terapéutica beneficiosa en un sujeto, tal como, un ser humano.

Como se usa en la presente, se usan las siguientes abreviaturas para las bases de ácido nucleico que se producen comúnmente: “A” se refiere a adenosina, “C” se refiere a citosina, “G” se refiere a guanosina, “T” se refiere a timidina, y “U” se refiere a uridina.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, una “secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos” incluye todas las secuencias de nucleótidos que son versiones degeneradas entre sí y que codifican la misma secuencia de aminoácidos. La frase secuencia de nucleótidos que codifica una proteína o un ARN también puede incluir intrones en la medida en que la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína puede contener en alguna versión un(os) intrón (intrones).

El “virus Nipah” (NiV, por sus siglas en inglés) es miembro de la familia Paramyxoviridae, género Henipavirus. El virus Nipah es un virus envuelto con polaridad de cadena no codificante y un genoma de ARN no segmentado que consiste en nucleocápsides helicoidales. Dos cepas del virus Nipah incluyen, pero no se limitan a, las cepas de Malasia (MY, por sus siglas en inglés) y de Bangladesh (BD, por sus siglas en inglés).

El término “oligonucleótido” típicamente se refiere a polinucleótidos cortos. Se entenderá que cuando una secuencia de nucleótidos se representa con una secuencia de ADN (es decir, A, T, C, G), esta también proporciona la secuencia de ARN correspondiente (es decir, A, U, C, G) en la que “U” reemplaza a “T.”

La administración “parenteral” de una composición incluye, p. ej., inyección subcutánea (s.c., por sus siglas en inglés), intravenosa (i.v., por sus siglas en inglés), intramuscular (i.m., por sus siglas en inglés), o intrasternal, o técnicas de infusión.

El término “polinucleótido” como se usa en la presente se define como una cadena de nucleótidos. Además, los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos. Por lo tanto, los términos “ácidos nucleicos” y “polinucleótidos” como se usan en la presente son intercambiables. Como se usa en la presente, los polinucleótidos incluyen, pero no

se limitan a, todas las secuencias de ácidos nucleicos que se obtienen mediante cualquier método disponible en la técnica, que incluyen, sin limitación, métodos recombinantes, es decir, la clonación de secuencias de ácido nucleico de una biblioteca recombinante o un genoma celular, usando tecnología de clonación y PCR, y lo similar, y por medios sintéticos.

Como se usa en la presente, los términos “péptido”, “polipéptido” y “proteína” se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que comprende una pluralidad de residuos de aminoácidos enlazados covalentemente por enlaces peptídicos. Como se usa en la presente, el término se refiere a tanto a cadenas cortas, que también se denominan comúnmente en la técnica como péptidos, oligopéptidos y oligómeros, por ejemplo, como a cadenas más largas, que generalmente se denominan en la técnica como proteínas, de las cuales existen muchos tipos. Los “polipéptidos” incluyen, por ejemplo, fragmentos biológicamente activos, polipéptidos sustancialmente homólogos, oligopéptidos, homodímeros, heterodímeros, variantes de polipéptidos, polipéptidos modificados, derivados, análogos, proteínas de fusión, entre otros. Los polipéptidos incluyen péptidos naturales, péptidos recombinantes, péptidos sintéticos o una combinación de estos.

Como se usa en la presente, el término “variante” cuando se usa en referencia a la secuencia polinucleotídica

o polipeptídica significa que la variante tiene uno o más cambios en comparación con la secuencia de referencia con la que se está comparando. El cambio puede ser una mutación (sustitución), deleción o inserción. La variante puede comprender una mutación conservadora o una mutación no conservadora. Por ejemplo, un polipéptido VSV-G variante es un polipéptido VSV-G que comprende uno más cambios en comparación con el polipéptido VSV-G de referencia. En la presente se proporcionan diversos polipéptidos VSV-G de referencia. En algunas modalidades, la variante comprende una mutación que modifica un residuo no cargado a un residuo cargado. En la presente se proporcionan ejemplos no limitantes para tales variantes. En algunas modalidades, las variantes tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cambios. Se considera una inserción de un número contiguo de aminoácidos 1 cambio. Por ejemplo, si el péptido de "GGG" se inserta en una secuencia para crear una variante sin cambiar los residuos al N o C terminal de la inserción, esto se considera un cambio. No obstante, si se cambian tres aminoácidos consecutivos en la secuencia de referencia a "GGG" esto se consideraría 3 cambios (mutaciones).

El término "pseudotipificado" o "partícula viral pseudotipificada", como se usa en la presente, se refiere a una partícula viral que porta glicoproteínas derivadas de otros virus que tienen envolturas o un vector viral que codifica glicoproteínas de envoltura de un virus que es

diferente del virus parental. El rango de huésped de las partículas del vector puede por lo tanto expandirse o alterarse dependiendo del tipo de receptor de superficie celular usado por la glicoproteína. Por ejemplo, un virus puede pseudotipificarse con una proteína mutante VSV-G como se proporciona en la presente u otras glicoproteínas víricas, tales como las proporcionadas en la presente.

Los términos “partícula viral pseudotipificada” y “partícula pseudotipificada de tipo viral”, como se usan en la presente, son sinónimos entre sí a menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera.

Los términos “partícula viral” y “partícula viral pseudotipificada”, como se usan en la presente, son sinónimos entre sí a menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera.

Por el término “se une específicamente”, como se usa en la presente con respecto a un anticuerpo, se entiende a un anticuerpo que reconoce un antígeno específico, pero que no reconoce o une sustancialmente otras moléculas en una muestra. Por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno de una especie también puede unirse a ese antígeno de una o más especies. Pero, tal reactividad cruzada entre especies no altera por sí misma la clasificación de un anticuerpo como específico. En otro ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a un

antígeno también puede unirse a diferentes formas alélicas del antígeno. No obstante, tal reactividad cruzada no altera por sí misma la clasificación de un anticuerpo como específico. En algunos casos, los términos "unión específica" o "que se une específicamente" puede usarse en referencia a la interacción de un anticuerpo, una proteína o un péptido con una segunda especie química, para significar que la interacción depende de la presencia de una estructura particular (p. ej., un determinante antigénico o epítopo) en la especie química; por ejemplo, un anticuerpo reconoce y se une a una estructura proteica específica en lugar de a proteínas en general. Si un anticuerpo es específico para el epítopo "A", la presencia de una molécula que contiene el epítopo A (o A libre, sin etiquetar), en una reacción que contenga la etiqueta "A" y el anticuerpo, reducirá la cantidad de A etiquetada unida al anticuerpo. En algunas modalidades, las entidades dirigidas descritas en la presente que pueden usarse para dirigirse a las partículas virales que comprenden la proteína VSV-G mutante pueden unirse específicamente a su diana.

El término "sujeto" incluye organismos vivos, que incluyen aquellos en los que puede provocarse una respuesta inmunitaria (p. ej., mamíferos). Un "sujeto" o "paciente", como se usa en la presente, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo,

ganado y mascotas, tales como ovinos, bovinos, porcinos, caninos, primates no humanos, mamíferos felinos y murinos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

El término “terapéutico” como se usa en la presente significa un tratamiento y/o profilaxis. Se obtiene un efecto terapéutico por supresión, remisión o erradicación de un estado de enfermedad.

El término “transfectado” o “transformado” o “transducido” como se usa en la presente se refiere a un proceso mediante el cual el ácido nucleico exógeno se transfiere o se introduce en una célula. Una célula “transfectada” o “transformada” o “transducida” es aquella que ha sido transfectada, transformada o transducida con ácido nucleico exógeno. La célula incluye la célula objeto primaria y su progenie. En algunas modalidades, la transfección, transformación o transducción se realiza o se produce in vivo.

“Tratar” una enfermedad como se usa el término en la presente, significa reducir la frecuencia o gravedad de al menos un signo o síntoma de una enfermedad o trastorno experimentado por un sujeto. Como se usa en la presente, “inhibir” o “tratar” o “tratamiento” también incluye un aplazamiento del desarrollo de los síntomas asociados con un trastorno y/o una reducción en la gravedad de los síntomas de tal trastorno. Los términos incluyen además la

mejora de los síntomas no controlados o no deseados existentes, la prevención de síntomas adicionales y la mejora o prevención de las causas subyacentes de tales síntomas. Por lo tanto, los términos denotan que se ha conferido un resultado beneficioso a un sujeto vertebrado con un trastorno, enfermedad o síntoma, o con potencial para desarrollar tal trastorno, enfermedad o síntoma.

Un "vector" es una composición de materia que comprende un ácido nucleico aislado que codifica una proteína o un péptido. Se conocen numerosos vectores en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, polinucleótidos lineales, plásmidos, ADN y ARN. Los ejemplos de vectores virales incluyen, pero no se limitan a, vectores virales Sendai, vectores adenovirales, vectores víricos adenoasociados, vectores retrovirales, vectores lentivirales, y lo similar.

Un "portador" o "vehículo de suministro" incluye partículas virales, virus, compuestos de polilisina y liposomas, que facilitan la transferencia de ácido nucleico a las células. También puede usarse un portador o vehículo de suministro para suministrar una proteína o péptido a una célula.

Rangos: a lo largo de esta descripción pueden presentarse diversos aspectos de las modalidades en un formato de rango. Debe entenderse que la descripción en formato de rango es meramente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible. En

consecuencia, debe considerarse que la descripción de un rango ha descrito específicamente todos los subrangos posibles así como valores numéricos individuales dentro de ese rango. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un rango tal como de 1 a 6 ha descrito específicamente subrangos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., así como números individuales dentro de ese rango, por ejemplo, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3, y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del rango. A menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera, un intervalo que se describe también incluye los criterios de valoración del rango.

Sin limitarse a ninguna teoría particular, se ha encontrado que las modalidades proporcionadas en la presente muestran que una proteína VSV-G mutante que comprende una mutación en la posición 182 puede usarse para pseudotipificar un virus y transducir una célula cuando el virus comprende una entidad de direccionamiento. La mutación a un residuo cargado inhibe o reduce la afinidad de VSV-G con su correceptor natural, el LDL-R. Se probaron mutaciones adicionales a residuos cargados en otras posiciones de aminoácidos dentro de la proteína VSV-G para determinar su capacidad para reducir la afinidad de VSV-G con su correceptor natural, el LDL-R. Las proteínas VSV-G mutantes como se proporcionan pueden usarse, en

algunas modalidades, para transducir una célula diana y suministrar una molécula heteróloga a las células diana.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 1 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. sec. con núm. de ident.: 1 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 2 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 16-mero de MKCLLYLAFLFIGVNC (sec. con núm. de ident.: 26) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 1 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 2. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 2, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 1, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 16 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación I182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación es una mutación I182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198

en comparación con la sec. con núm. de ident.: 10 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11. sec. con núm. de ident.: 10 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 11 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 16-mero de MLSYLIFALVVSPILG (sec. con núm. de ident.: 27) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 10 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 11. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 11, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 10, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 16 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 11. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación T182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11. En algunas modalidades, la mutación es una mutación T182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 12 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13. sec. con núm. de ident.: 12 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 13 es el ectodominio

de la proteína VSV-G. El péptido señal de 16-mero de MLRLFLFCFLALGAHS (sec. con núm. de ident.: 28) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 12 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 13. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 13, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 12, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 16 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 13. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación A182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13. En algunas modalidades, la mutación es una mutación A182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 203 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 14 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15. sec. con núm. de ident.: 14 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 15 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 21-mero de MKMKMVIAGLILCIGILPAIG (sec. con núm. de ident.: 29) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 14 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de

ident.: 15. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 15, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 14, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 21 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 15. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15. En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 16 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17. sec. con núm. de ident.: 16 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 17 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 17-mero de MTPAFILCMLLAGSSWA (sec. con núm. de ident.: 30) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 16 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 17. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 17, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 16, que contiene la secuencia

líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 17 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 17. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17. En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 18 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19. sec. con núm. de ident.: 18 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 19 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 17-mero de MNFLLLTFIVLPLCSHA (sec. con núm. de ident.: 31) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 18 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 19. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 19, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 18, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 17 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 19. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R).

En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19. En algunas modalidades, la mutación es una mutación V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 20 o en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21. sec. con núm. de ident.: 20 es la proteína de longitud completa y la sec. con núm. de ident.: 21 es el ectodominio de la proteína VSV-G. El péptido señal de 17-mero de MLVLYLLLSLLALGAQC (sec. con núm. de ident.: 32) como se muestra en el N-terminal de la sec. con núm. de ident.: 20 se escinde dejando una proteína de la sec. con núm. de ident.: 21. Por lo tanto, aunque puede hacerse referencia a una mutación en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 21, debe entenderse que también se realiza en el contexto de la sec. con núm. de ident.: 20, que contiene la secuencia líder, y por lo tanto sería un número de posición que es 17 más que la posición indicada para la sec. con núm. de ident.: 21. En algunas modalidades, la mutación inhibe o disminuye la unión de la proteína VSV-G al receptor de LDL (LDL-R). En algunas modalidades, la mutación es una mutación I182D en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21. En algunas modalidades, la mutación es una mutación I182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21.

Como se usa en la presente, cuando se dice que un polipéptido tiene una mutación en comparación con una secuencia de referencia, tal comparación se basa en una alineación tal como usar el software de alineación BlastP o ClustalW o ClutalOmega usando parámetros predeterminados. Por ejemplo, la posición 182 puede encontrarse en la sec. con núm. de ident.: 2 y también en comparación con las otras cepas como se ilustra en la Figura 3. La Figura 3 ilustra una alineación clustal de las secuencias silvestres de los ectodominios de las diversas cepas de la proteína VSV-G. El residuo que está en negrita y subrayado son los residuos que se alinean a la posición 182 de la sec. con núm. de ident.: 2 de las diversas cepas. Sec. con núm. de ident.: 2 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Indiana. Sec. con núm. de ident.: 11 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Nueva Jersey. Sec. con núm. de ident.: 13 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Marraba. Sec. con núm. de ident.: 15 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Carajas. Sec. con núm. de ident.: 17 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Alagoa. Sec. con núm. de ident.: 19 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Cocal. Sec. con núm. de ident.: 21 se refiere al ectodominio de la proteína VSV-G de la cepa Morreton. En consecuencia, el residuo que se alinea con los

residuos 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 también puede mutarse como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 no es una alanina. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 no es una valina.

En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 es I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 es T182S, T182H, T182Q, o T182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13 es A182S, A182H, A182T, A182Q, o A182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 es V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 es V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 es V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 es I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 no es un residuo hidrófobo. En

algunas modalidades, la mutación en la posición 182 es un residuo cargado. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 es un residuo cargado negativamente.

Si bien, las mutaciones pueden describirse en referencia a la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 2, que es la proteína VSV-G de la cepa Indiana, la mutación también puede usarse en otras cepas de la proteína VSV-G. Por ejemplo, la mutación puede hacerse en la cepa Nueva Jersey de VSV-G, la cepa Marraba de VSV-G, la cepa Carajas de VSV-G, la cepa Alagoa de VSV-G, la cepa Cocal de VSV-G, o la cepa Morreton de VSV-G. En algunas modalidades, las secuencias de cada una son como se proporciona en la presente. Pueden encontrarse ejemplos de estos, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 20200216502, que se incorpora en la presente como referencia. Por ejemplo, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Nueva Jersey del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 10 y sec. con núm. de ident.: 11, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Marraba del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 12 y sec. con núm. de ident.: 13, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Carajas del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 14 y sec. con núm. de ident.: 15, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Alagoa del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 16 y sec.

con núm. de ident.: 17, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Cocal del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 18 y sec. con núm. de ident.: 19, respectivamente, o el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Morreton del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 20 y sec. con núm. de ident.: 21, respectivamente.

Una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto Y. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto H. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto Q. En algunas modalidades, la sustitución en la

posición 8 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto Y o H o Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 se selecciona de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glicina, isoleucina, valina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, o triptófano. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 se selecciona de 8A, 8I, 8V, 8L y lo similar. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 se selecciona de H8A, H8I, H8V, H8L, y lo similar.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto H. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto Y. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto H o Y. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 se selecciona de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, isoleucina, valina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, o triptófano.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K o R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 se selecciona de alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, valina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, o tirosina. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 se selecciona de A, G, F, N o Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 se selecciona de Q o N.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto R. En algunas

modalidades, la sustitución en la posición 354 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K o R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 se selecciona de alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, valina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, o tirosina. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 se selecciona de A, G, F, N o Q.

En algunas modalidades, la sustitución está en la posición 47 o en la posición 354, o en ambas posiciones 47 y 354 se sustituyen, independientemente, por A, G, F, N o Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 o en la posición 354, o en ambas posiciones 47 y 354 es, independientemente, A o Q o N.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a posiciones de 8, 47, 209 y/o 354. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente, en la posición 47 como se proporciona en la presente, en la posición 209 como se proporciona en la presente, y/o la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la

posición 8 como se proporciona en la presente y en la posición 47 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente y en la posición 209 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente y en la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 47 como se proporciona en la presente y en la posición 209 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 47 como se proporciona en la presente y en la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 209 como se proporciona en la presente y en la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente, en la posición 47 como se proporciona en la presente, y la posición 209 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición

que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente, en la posición 47 como se proporciona en la presente, y la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente, en la posición 209 como se proporciona en la presente, y la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 47 como se proporciona en la presente, en la posición 209 como se proporciona en la presente, y la posición 354 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición que corresponde a la posición 8 como se proporciona en la presente, en la posición 47 como se proporciona en la presente, en la posición 209 como se proporciona en la presente, y la posición 354 como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es una alanina, es decir, H8A.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es Q o N o A, es decir, K47Q o K47N o K47A.

En algunas modalidades, la proteína comprende una sustitución en la posición 8 y/o una sustitución en la posición 47. En algunas modalidades, la proteína comprende una sustitución en la posición 8 y una sustitución en la

posición 47. En algunas modalidades, la proteína comprende una sustitución en la posición 8 o una sustitución en la posición 47. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 y/o una sustitución en la posición 47 comprende una mutación H8A y/o K47Q.

En algunas modalidades, la proteína comprende una mutación (sustitución) en la posición 10. En algunas modalidades, la sustitución/mutación es Q10A, Q10R, o Q10K.

En algunas modalidades no limitantes, la sustitución en la posición 209 es A, es decir, Y209A.

En algunas modalidades no limitantes, la sustitución en la posición 354 es A o Q, es decir R354A o R354Q.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 11 en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec.

con núm. de ident.: 13 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 13 en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 15 en una posición análoga a las posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en

una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 17 en una posición análoga a las posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 19 en una posición análoga a las posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 también puede comprender otras mutaciones, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 2020/0216502. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender una mutación en una posición análoga a las posiciones 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la sec. con núm. de ident.: 21 en una posición

análoga a las posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2 es como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 (o sec. con núm. de ident.: 1 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, la proteína es al menos, o aproximadamente, 80 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína es al menos, o aproximadamente, 85 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína es al menos, o aproximadamente, 90 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína es al menos, o aproximadamente, 95 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación en la posición 182 es la mutación I182D o I182E. En algunas modalidades, la mutación es I182D. En algunas modalidades, la mutación es la mutación I182E. En algunas modalidades, la mutación es la mutación I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N.

En algunas modalidades, se proporciona un VSV-G en donde la proteína comprende la secuencia de aminoácidos

de la sec. con núm. de ident.: 2 con una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 (o sec. con núm. de ident.: 10 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación T182D o T182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación T182S, T182H, T182Q, o T182N.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o

100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13 (o sec. con núm. de ident.: 12 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación A182D o A182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación A182S, A182H, A182T, A182Q, o A182N.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 (o sec. con núm. de ident.: 14 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o

100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 (o sec. con núm. de ident.: 16 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 (o sec. con núm. de ident.: 18 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o

100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 (o sec. con núm. de ident.: 20 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación I182D o I182E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2, y comprende además una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de

ident.: 2, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En

algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución I182D, I182E, I182K, o I182R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución T352D, T352E, T352K, o T352R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una

sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución R354D o R354E.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y además comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido

cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas

modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución T352D, T352E, T352K, o T352R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3 comprende una sustitución R354D o R354E.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y además comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec.

con núm. de ident.: 4, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución

Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas

modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución T352D, T352E, T352K, o T352R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4 comprende una sustitución R354D o R354E.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y además comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183,

M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en

comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución T352D, T352E, T352K, o T352R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la

sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5 comprende una sustitución R354D o R354E.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y además comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354 o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se

proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una

sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 comprende una sustitución R354D o R354E.

En algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y además comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec.

con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354 o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, como se proporciona en la presente, comprende una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, el aminoácido cargado es como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la sustitución en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución H8D, H8E, H8K, o H8R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución N9D, N9E, N9K, o N9R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución Q10D o Q10E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución K47D o K47E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición K50 en comparación con la sec.

con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución K50D o K50E. En algunas modalidades, la sustitución en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución A51D, A51E, A51K, o A51R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución S179D, S179E, S179K, o S179R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución N180D, N180E, N180K, o N180R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución S183D, S183E, S183K, o S183R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución M184D, M184E, M184K, o M184R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución I347D, I347E, I347K, o I347R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución T350D, T350E, T350K, o T350R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una

sustitución E353K o E353R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23 comprende una sustitución R354D o R354E.

Partículas virales

Las proteínas VSV-G mutantes pueden usarse, por ejemplo, para pseudotipificar un virus, tal como, pero no se limita a, un lentivirus. En consecuencia, en algunas modalidades, se proporciona una partícula viral que comprende una proteína VSV-G mutante como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 (o sec. con núm. de ident.: 1 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación I182D o I182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En

algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 10. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11 (o sec. con núm. de ident.: 10 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación T182D o T182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 11. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación T182S, T182H, T182Q, o T182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 198 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 12. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %,

85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13 (o sec. con núm. de ident.: 12 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación A182D o A182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 13. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación A182S, A182H, A182T, A182Q, o A182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 203 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 14. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15 (o sec. con núm. de ident.: 14 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 15. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en

la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 16. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17 (o sec. con núm. de ident.: 16 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 17. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 18. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19 (o sec. con núm. de ident.: 18 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas

modalidades, el polipéptido comprende una mutación V182D o V182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 19. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación V182S, V182H, V182T, V182Q, o V182N.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición 199 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 20. En algunas modalidades, una proteína que comprende una mutación en la posición 182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 comprende una mutación en la posición 182 y al menos, o aproximadamente, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21 (o sec. con núm. de ident.: 20 si se usa la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, el polipéptido comprende una mutación I182D o I182E en comparación con la sec. con núm. de ident.: 21. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación I182S, I182H, I182T, I182Q, o I182N.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende además una mutación en la posición que corresponde a las posiciones 214 y/o 352 de la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, el residuo que corresponde a la posición 214 de la sec. con núm. de ident.: 2 es T214. En algunas modalidades, el residuo que corresponde a la posición

352 de la sec. con núm. de ident.: es T352. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación que corresponde a la mutación T214N en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación que corresponde a la mutación T352A en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende mutaciones T214N y T352A en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. Estas mutaciones pueden combinarse con cualesquiera otras mutaciones como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, las mutaciones T214N y/o T352A se combinan con las mutaciones I182E o I182D. En algunas modalidades, una proteína VSV-G comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y sec. con núm. de ident.: 23, que combina las mutaciones I182D o I182E, respectivamente, con las mutaciones T214N y T352A. Las secuencias también se ilustran a continuación con las secuencias líderes, que se eliminan durante el procesamiento de proteínas.

Proteína VSV-G _mutaciones I196D, T230N y T368A (con secuencia líder y numeración ajustada)

MKCLLYLAFLFIGVNCKFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTAL
QVKMPKSHKAIQADGWMCHASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQ
TKQGTWLNPGFPPQSCGYATVTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSN
YICPTVHNSTTWHSDYKVKGLCDSNLDSMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAY
ENGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVWFEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDV
SLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGLPISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYF

ETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTAERELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFP

LYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDAASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEG

WFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHLCIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK

(sec. con núm. de ident.: 24)

Proteína VSV-G _mutaciones I182D, T214N y T352A (sin secuencia líder)

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLDSMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYENGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTAER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 22)

Proteína VSV-G con mutaciones I196E, T230N y T368A (con secuencia líder y numeración ajustada)

MKCLLYLAFLFIGVNCKFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTAL

QVKMPKSHKAIQADGWMCHASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQ

TKQGTWLNPGFPPQSCGYATVTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSN

YICPTVHNSTTWHSDYKVKGLCDSNLESMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAY

ENGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVWFEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDV

SLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGLPISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYF

ETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTAERELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFP

LYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDAASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEG

WFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHLCIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK

(sec. con núm. de ident.: 25)

Proteína VSV-G con mutaciones I182E, T214N y T352A (sin secuencias líder)

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLESMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYENGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTAER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 23)

Las otras cepas de la proteína VSV-G como se describe en la presente también pueden comprender las mutaciones que corresponden a T214N y/o T352A en la sec. con núm. de ident.: 2 y como se ilustra en la sec. con núm. de ident.: 22 y sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la composición comprende una mutación como se describe en Hwang et al., Gene Ther Agosto 2013;20(8):807-15. (Epub 2013 enero 31), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, las mutaciones pueden estar en las posiciones 230, 368, 66, y/o 162 que corresponde a la sec. con núm. de ident.: 1. Las posiciones serán 16 posiciones menos en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, cuando se

elimina la secuencia líder. En algunas modalidades, las mutaciones en esas posiciones son, por ejemplo, T230N, T368A, K66T, S162T, o cualquier combinación de estas. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende una mutación T230N y una T368A. En algunas modalidades, el polipéptido VSV-G comprende un K66T, S162T, T230N y un T368A. Estas posiciones son las que corresponden a las posiciones en la proteína de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 1). En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende mutación T230N, una mutación T368A, una mutación K66T, una mutación S162T, o cualquier combinación de estas. En algunas modalidades, la proteína VSV-G comprende además una o más mutaciones además de la mutación que corresponde a la posición 182 de la sec. con núm. de ident.: 2, tales como las descritas en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. núm. 20200216502, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, la proteína VSV-G puede comprender además una mutación en una posición que corresponde a posiciones de 8, 47, 209 y/o 354 de la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto Y. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la

secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto H. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K o R. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 es por cualquier aminoácido diferente del aminoácido indicado en esa posición en la secuencia sec. con núm. de ident.: 2, excepto K o R. En algunas modalidades, la sustitución está en la posición 47 o en la posición 354, o en ambas posiciones 47 y 354 se sustituyen por A, G, F o Q. En algunas modalidades, la sustitución es A o Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es una alanina, es decir, H8A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es Q o N, es decir, K47Q o K47N. En algunas modalidades, la proteína comprende una mutación (sustitución) en la posición 10. En algunas modalidades, la sustitución/mutación es Q10A, Q10R, o Q10K.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una o más mutaciones, en donde la mutación es una sustitución por un aminoácido cargado. En algunas modalidades, la mutación comprende una sustitución por una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2, y que comprende además un aminoácido cargado

en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una

sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende

una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición I182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8,

N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende

una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8,

N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

La sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 puede comprender una sustitución por cualquier aminoácido cargado. En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido ácido, que incluye pero no se limita a aspartato (D) o glutamato (E). En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido básico, que incluye pero no se limita a lisina (K) o arginina (R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de

ident.: 2 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por otro aminoácido ácido (p. ej., D), o una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 2 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 2 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por otro aminoácido básico (p. ej., K o R), una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 2 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E).

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8D. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8E. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8K. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8R. En algunas

modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de H8D, H8E, H8K, o H8R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de N9D, N9E, N9K, o N9R comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está

en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de Q10D o Q10E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de K47D o K47E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de K50D o K50E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51D. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51E. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51K. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de A51D, A51E, A51K, o A51R, comprende además una o más mutaciones que

comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179D. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de S179D, S179E, S179K, o S179R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es

N180D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de N180D, N180E, N180K, o N180R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición I182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición I182 es I182D. En algunas modalidades, la mutación en la posición I182 es I182E. En algunas modalidades, la mutación en la posición I182 es I182K. En algunas modalidades, la mutación en la posición I182 es I182R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I182 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de I182D, I182E, I182K, o I182R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47,

K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183D. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de S183D, S183E, S183K, o S183R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184D. En algunas modalidades, la mutación en la posición

M184 es M184E. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184K. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de M184D, M184E, M184K, o M184R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209K. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, I347, T350, T352,

E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347D. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347E. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347K. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de I347D, I347E, I347K, o I347R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350D. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350E. En algunas modalidades, la mutación en la

posición T350 es T350K. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de T350D, T350E, T350K, o T350R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352D. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352E. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352K. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de T352D, T352E, T352K, o T352R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350,

E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353K. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de E353K o E353R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2, y la sustitución se selecciona de D, o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354D. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2 seleccionada de R354D o R354E, comprende además una o más mutaciones que comprenden

una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

Tabla 1: Posibilidades de posición de aminoácidos cargados y correspondientes sustituciones aceptables en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

Cargo	Sustitución aceptable
H8	H8D, H8E, H8K, H8R, H8A
N9	N9D, N9E, N9K, N9R
Q10	Q10D, Q10E
K47	K47D, K47E, K47Q
K50	K50D, K50E
A51	A51D, A51E, A51K, A51R
S179	S179D, S179E, S179K, S179R
N180	N180D, N180E, N180K, N180R
I182	I182D, I182E, I182K, I182R
S183	S183D, S183E, S183K, S183R
M184	M184D, M184E, M184K, M184R
Y209	Y209D, Y209E, Y209K, Y209R
I347	I347D, I347E, I347K, I347R, I347G
T350	T350D, T350E, T350K, T350R
T352	T352D, T352E, T352K, T352R, T352Q
E353	E353K, E353R
R354	R354D, R354E

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una o más mutaciones, en donde la mutación es una sustitución por un aminoácido cargado como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición 8, 9, 10, 47, 50,

51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1.

Debe entenderse que cualquiera de las mutaciones para un residuo particular como se describe en la Tabla 1 puede combinarse con una o más mutaciones adicionales para los otros residuos de la Tabla 1. Por ejemplo, en algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones

adicionales en más de una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, K47, K50, A51,

S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, I182,

S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la

partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína

VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I182 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I182 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I182 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en

la posición S183 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la

Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones

adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10,

K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50,

A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o R354 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9,

Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o R354 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 1, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 1, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o E353 como se describe en la Tabla 1. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 1, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o E353 como se describe en la Tabla 1.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la

posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184,

Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. Sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que

comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende

además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.:

5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación

de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.

de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está

en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral

comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado

en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral

comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende

además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de

ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende

además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de

ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende

además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la

posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de

ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

La sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5 puede comprender una sustitución por cualquier aminoácido

cargado. En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido ácido, que incluye pero no se limita a aspartato (D) o glutamato (E). En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido básico, que incluye pero no se limita a lisina (K) o arginina (R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por otro aminoácido ácido (p. ej., D), o una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por otro aminoácido básico (p. ej., K o R), una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de

ident.: 5 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E).

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 4, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de

ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8D. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8E. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8K. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de H8D, H8E, H8K, o H8R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que

comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de N9D, N9E, N9K, o N9R, comprende además una o más mutaciones

que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos

de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de Q10D o Q10E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas

modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de K47D o K47E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una

sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos

de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de K50D o K50E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la

partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50D. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51E. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51K. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de A51D, A51E,

A51K, o A51R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una

proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179D. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de S179D, S179E, S179K, o S179R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación

con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.

de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de N180D, N180E, N180K, o N180R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una

sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183D. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de S183D, S183E, S183K, o S183R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184D. En algunas

modalidades, la mutación en la posición M184 es M184E. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184K. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de M184D, M184E, M184K, o M184R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado

en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209K. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la

posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un

aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347D. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347E. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347K. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de I347D, I347E, I347K, o I347R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido

cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350D. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350E. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350K. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición T350 en comparación

con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de T350D, T350E, T350K, o T350R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde

el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K, o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352D. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352E. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352K. En algunas modalidades, la mutación en la posición T352 es T352R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición T352 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de T352D, T352E, T352K, o T352R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con

núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353K. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3,

sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de E353K o E353R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4

y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 4, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 5, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354D. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 y una mutación en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5 seleccionada de R354D o R354E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

Tabla 2: Posibilidades de posición de aminoácidos cargados y correspondientes sustituciones aceptables en

comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5.

Sec. con núm. de ident. aplicable:	**Cargo**	**Sustitución aceptable**
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	H8	H8D, H8E, H8K, H8R, H8A
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	N9	N9D, N9E, N9K, N9R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	Q10	Q10D, Q10E
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	K47	K47D, K47E, K47Q
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	K50	K50D, K50E
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	A51	A51D, A51E, A51K, A51R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	S179	S179D, S179E, S179K, S179R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	N180	N180D, N180E, N180K, N180R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	S183	S183D, S183E, S183K, S183R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	M184	M184D, M184E, M184K, M184R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	Y209	Y209D, Y209E, Y209K, Y209R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	I347	I347D, I347E, I347K, I347R, I347G
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	T350	T350D, T350E, T350K, T350R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	T352	T352D, T352E, T352K, T352R, T352Q
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	E353	E353K, E353R
Sec. con núm. de ident.: 3, 4, o 5	R354	R354D, R354E

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una o más mutaciones, en donde la mutación es una sustitución por un aminoácido cargado como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la mutación que comprende una

sustitución por un aminoácido cargado está en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2.

Debe entenderse que cualquiera de las mutaciones para un residuo particular como se describe en la Tabla 2 puede combinarse con una o más mutaciones adicionales para los otros residuos de la Tabla 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se

describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, K47, K50, A51,

S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas

modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en

la posición A51 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada

de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición

M184 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones

adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10,

K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T352, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50,

A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T352 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o R354 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9,

Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o R354 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 2, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 2, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o E353 como se describe en la Tabla 2. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 2, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, o E353 como se describe en la Tabla 2.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación

con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de

ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación

con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución

por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec.

con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23, y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y comprende además una sustitución por un aminoácido cargado que está en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

La sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23 puede comprender una sustitución por cualquier aminoácido cargado. En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido ácido, que incluye pero no se limita a aspartato (D) o glutamato (E). En algunas modalidades, la sustitución comprende una sustitución por un aminoácido básico, que incluye pero no se limita a lisina (K) o arginina (R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por otro aminoácido ácido (p. ej., D), o una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23 es un aminoácido ácido (p. ej., E353), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido básico (p. ej., K o R). En modalidades donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado puede comprender una sustitución por

otro aminoácido básico (p. ej., K o R), o una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E). En algunas modalidades, donde el aminoácido original de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 22, o sec. con núm. de ident.: 23 es un aminoácido básico (p. ej., Q10, K47, K50 o R354), la sustitución por un aminoácido cargado comprende una sustitución por un aminoácido ácido (p. ej., D o E),

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8D. En algunas modalidades,

la mutación en la posición H8 es H8E. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8K. En algunas modalidades, la mutación en la posición H8 es H8R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición H8 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de H8D, H8E, H8K, o H8R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una

proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N9 es N9R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición N9 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de N9D, N9E, N9K, o N9R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas

modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Q10 es Q10E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición Q10 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de Q10D o Q10E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K47 es K47E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición K47 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de K47D o K47E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184,

Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50D. En algunas modalidades, la mutación en la posición K50 es K50E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación

en la posición K50 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de K50D o K50E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido

cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51D. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51E. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51K. En algunas modalidades, la mutación en la posición A51 es A51R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición A51 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de A51D, A51E, A51K, o A51R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un

aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179D. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S179 es S179R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición S179 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de S179D, S179E, S179K, o S179R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180D. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180E. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180K. En algunas modalidades, la mutación en la posición N180 es N180R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición N180 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23

seleccionada de N180D, N180E, N180K, o N180R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183D. En

algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183E. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183K. En algunas modalidades, la mutación en la posición S183 es S183R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición S183 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de S183D, S183E, S183K, o S183R comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido

cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184D. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184E. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184K. En algunas modalidades, la mutación en la posición M184 es M184R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición M184 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de M184D, M184E, M184K, o M184R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido

cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209D. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209E. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209K. En algunas modalidades, la mutación en la posición Y209 es Y209R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición Y209 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución

por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347D. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347E. En algunas modalidades, la mutación en la posición

I347 es I347K. En algunas modalidades, la mutación en la posición I347 es I347R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición I347 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de I347D, I347E, I347K, o I347R comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína

VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D, E, K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350D. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350E. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350K. En algunas modalidades, la mutación en la posición T350 es T350R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición T350 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de T350D, T350E, T350K, o T350R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, E353, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde

el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de K o R. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353K. En algunas modalidades, la mutación en la posición E353 es E353R. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición E353 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de E353K o E353R, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, R354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23 y una sustitución por un aminoácido cargado en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 23, en donde el aminoácido cargado se selecciona de D o E. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354D. En algunas modalidades, la mutación en la posición R354 es R354E. En algunas modalidades, la proteína VSV-G que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 y una mutación en la posición R354 en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23 seleccionada de R354D o R354E, comprende además una o más mutaciones que comprenden una sustitución

por un aminoácido cargado en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

Tabla 3: Posibilidades de posición de aminoácidos cargados y correspondientes sustituciones aceptables en comparación con la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5.

Sec. con núm. de ident. aplicable:	**Cargo**	**Sustitución aceptable**
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	H8	H8D, H8E, H8K, H8R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	N9	N9D, N9E, N9K, N9R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	Q10	Q10D, Q10E
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	K47	K47D, K47E
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	K50	K50D, K50E
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	A51	A51D, A51E, A51K, A51R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	S179	S179D, S179E, S179K, S179R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	N180	N180D, N180E, N180K, N180R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	S183	S183D, S183E, S183K, S183R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	M184	M184D, M184E, M184K, M184R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	Y209	Y209D, Y209E, Y209K, Y209R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	I347	I347D, I347E, I347K, I347R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	T350	T350D, T350E, T350K, T350R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	E353	E353K, E353R
Sec. con núm. de ident.: 22 o 23	R354	R354D, R354E

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una o más mutaciones, en donde la mutación es una sustitución por un aminoácido cargado como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la mutación que comprende una sustitución por un aminoácido cargado está en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3.

Debe entenderse que cualquiera de las mutaciones para un residuo particular como se describe en la Tabla 3 puede combinarse con una o más mutaciones adicionales para los otros residuos de la Tabla 3. Por ejemplo, en algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una

mutación adicional en una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición H8 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N9 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada

de H8, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354 o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Q10 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla

3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K47 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición K50 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición

K50 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición A51 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50,

A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S179 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En

algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición N180 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición S183 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en

la posición M184 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición M184 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, Y209, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada

de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición Y209 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, I347, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición I347 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, T350, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, E353, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición T350 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, E353, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, R354, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición

E353 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, o R354 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición E353 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, o R354 como se describe en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 3, y comprende además una mutación en la posición H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o cualquier combinación de estas como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 3, y comprende además al menos una mutación adicional en una posición seleccionada de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, o E353 como se describe en la Tabla 3. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una proteína VSV-G que comprende una mutación en la posición R354 como se describe en la Tabla 3, y comprende además mutaciones adicionales en más de una posición seleccionada

de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, o E353 como se describe en la Tabla 3.

En cualquiera de las modalidades de la presente, la proteína VSV-G puede comprender además una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en donde la mutación es una sustitución por una alanina (A), glicina (G), glutamina (Q), o una combinación de estas. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 8 es H8A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 9 es N9A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 10 es Q10A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es K47A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 47 es K47Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 50 es K50A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 179 es S179A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 180 es N180A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 182 es I182A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 184 es M184A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 209 es Y209A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 347 es I347A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 347 es I347G. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 350 es T350A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 353

es E353A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 352 es T352A. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 352 es T352Q. En algunas modalidades, la sustitución en la posición 354 es R354A.

Como se proporciona en la presente, cualquiera de las mutaciones (es decir, sustituciones) descritas en la presente puede combinarse con cualesquiera otra mutación descrita en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación a un aminoácido cargado en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se proporciona en la presente, y que comprende además una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en donde la mutación es una sustitución por un residuo de alanina como se proporciona en la presente.

Como se proporciona en la presente, cualquiera de las mutaciones (es decir, sustituciones) descritas en la presente puede combinarse con cualesquiera otra mutación descrita en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación a un aminoácido cargado en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se proporciona en la presente, y que comprende además una mutación en la

posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en donde la mutación es una sustitución por un residuo de glicina como se proporciona en la presente.

Como se proporciona en la presente, cualquiera de las mutaciones (es decir, sustituciones) descritas en la presente puede combinarse con cualesquiera otra mutación descrita en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, se proporciona una proteína VSV-G que comprende una mutación a un aminoácido cargado en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas como se proporciona en la presente, y que comprende además una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en donde la mutación es una sustitución por un residuo de glutamina como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación H8A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación N9A y comprende además una mutación H8A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación H8A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación Q10A y comprende además una mutación N9A, una mutación H8A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A,

una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación K47A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación H8A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación K50A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación H8A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación K51A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación H8A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una

mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación S179A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación H8A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación N180A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación H8A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación I182A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación H8A,

una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación M184A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación H8A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación Y209A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación H8A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación I347A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A,

una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una H8A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación I347G y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación H8A, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación T350A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación H8A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación T352A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A,

una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación H8A, una mutación T352Q, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación T352Q y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación H8A, una mutación E353A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación E353A y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación H8A, o una mutación R354A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación R354A

y comprende además una mutación N9A, una mutación Q10A, una mutación K47A, una mutación K50A, una mutación K51A, una mutación S179A, una mutación N180A, una mutación I182A, una mutación M184A, una mutación Y209A, una I347A, una mutación I347G, una mutación T350A, una mutación T352A, una mutación T352Q, una mutación H8A, o una mutación H8A, o cualquier combinación de estas.

En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación I182E y comprende además una mutación I347G, una mutación T352E o una combinación de estas. En algunas modalidades, la proteína VSV-G proporcionada en la presente comprende una mutación I347G y comprende además una mutación I182E, una mutación T352E o una combinación de estas. En algunas modalidades, la mutación T352E se combina con mutaciones I182E o I347G. En algunas modalidades, la mutación I182E se combina con la mutación I347G. En algunas modalidades, la mutación I182E se combina con la mutación T352E. En algunas modalidades, la mutación I347G se combina con la mutación T352E. En algunas modalidades, la mutación I182E se combina con la mutación T352Q. En algunas modalidades, la mutación I182E se combina con la mutación T352E. Como se proporciona en la presente, estas mutaciones pueden combinarse con cualesquiera otras mutaciones proporcionadas en la presente.

Como se proporciona en la presente, las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 2, sec. con núm. de ident.:

3, sec. con núm. de ident.: 4, sec. con núm. de ident.: 5, sec. con núm. de ident.: 22 y sec. con núm. de ident.: 23 comprenden el ectodominio de las secuencias polipeptídicas VSV-G, en donde se ha escindido el péptido líder. En consecuencia, aunque se han proporcionado modalidades específicas con referencia a la sec. con núm. de ident.: 2, sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, sec. con núm. de ident.: 5, sec. con núm. de ident.: 22 y sec. con núm. de ident.: 23, debe entenderse que estas modalidades también abarcan las respectivas secuencias de proteína VSV-G de longitud completa. Por lo tanto, en algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 2 también se aplican a la sec. con núm. de ident.: 1, en donde la numeración de aminoácidos se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder. En algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 22 también se aplican a la sec. con núm. de ident.: 24, en donde la numeración de aminoácidos se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder. En algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 23 también se aplican a la sec. con núm. de ident.: 25, en donde la numeración de aminoácidos se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder. En algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 3 comprenden además el péptido señal de 16-mero de la sec. con núm. de ident.: 26, en donde la numeración de aminoácidos

para las mutaciones descritas para la sec. con núm. de ident.: 3 se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder. En algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 4 comprenden además el péptido señal de 16-mero de la sec. con núm. de ident.: 26, en donde la numeración de aminoácidos para las mutaciones descritas para la sec. con núm. de ident.: 4 se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder. En algunas modalidades, las modalidades pertenecientes a la sec. con núm. de ident.: 5 comprenden además el péptido señal de 16-mero de la sec. con núm. de ident.: 26, en donde la numeración de aminoácidos para las mutaciones descritas para la sec. con núm. de ident.: 5 se actualiza para reflejar la presencia del péptido líder.

Además, aunque las mutaciones pueden describirse en referencia a la sec. con núm. de ident.: 2, sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, sec. con núm. de ident.: 5, sec. con núm. de ident.: 22, y sec. con núm. de ident.: 23 que son o se derivan de la proteína VSV-G de la cepa Indiana, la mutación también puede usarse en otras cepas de la proteína VSV-G. Por ejemplo, la mutación puede hacerse en la cepa Nueva Jersey de VSV-G, la cepa Marraba de VSV-G, la cepa Carajas de VSV-G, la cepa Alagoa de VSV-G, la cepa Cocal de VSV-G, o la cepa Morreton de VSV-G. En algunas modalidades, las secuencias de cada una son como se proporciona en la presente. Pueden encontrarse ejemplos de estos, por ejemplo, en la publicación de solicitud de

patente de los EE. UU. núm. 20200216502, que se incorpora en la presente como referencia. Por ejemplo, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Nueva Jersey del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 10 y sec. con núm. de ident.: 11, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Marraba del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 12 y sec. con núm. de ident.: 13, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Carajas del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 14 y sec. con núm. de ident.: 15, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Alagoa del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 16 y sec. con núm. de ident.: 17, respectivamente, el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Cocal del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 18 y sec. con núm. de ident.: 19, respectivamente, o el ectodominio o longitud completa silvestre de la cepa Morreton del VSV-G es la sec. con núm. de ident.: 20 y sec. con núm. de ident.: 21, respectivamente.

Entidades dirigidas

En algunas modalidades, la partícula viral comprende una entidad de direccionamiento. La entidad de direccionamiento puede usarse para dirigir la partícula viral que comprende la proteína VSV-G mutante a una célula que expresa la diana a la que se une la entidad de direccionamiento. En algunas modalidades, la entidad de

direccionamiento es un anticuerpo, un anticuerpo scFv, un dominio de unión a antígeno, una repetición de anquirina (p. ej., DARPIN), un anticuerpo de dominio VHH, un nanocuerpo, anticuerpo de dominio único, un dominio FN3, o cualquier combinación de estos. La entidad de direccionamiento puede unirse a la superficie viral a través de un tallo de Fc de IgG. En algunas modalidades, el tallo comprende un dominio transmembrana. En algunas modalidades, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana CD8. En algunas modalidades, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana CD28. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une (fusiona o enlaza) a una glicoproteína de envoltura G o H de un virus de la familia Paramyxoviridae, tal como un morbilivirus, tal como el virus del sarampión, o un henipavirus, tal como el virus Nipah, el virus del cedro o el virus Hendra. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento puede unirse (fusionarse o enlazarse) a una glicoproteína de un virus de la familia Rhabdoviridae, tal como un virus de la estomatitis vesicular de Nueva Jersey, un virus de la estomatitis vesicular de Indiana, un virus de la estomatitis vesicular de Alagoas, un virus de la estomatitis vesicular de Maraba, un virus de la estomatitis vesicular de Carajas, virus de la parainfluenza, aislado de rabdovirus spodoptera frugiperda Sf G, virus sigma 10A de drosophila obscura, virus del insecto Wuhan 7, virus de la perca, o virus de la viremia primaveral de la carpa.

En algunas modalidades, la proteína VSV son las proteínas mutadas, tales como las proporcionadas en la presente. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a una glicoproteína de un virus de la familia Filoviridae, tal como el virus del Ébola o una glicoproteína de un virus de la familia Arenaviridae, tal como el virus Machupo.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento es un scFv. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento es un anticuerpo de dominio único. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento es un VHH.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD7, CD8, cKit (CD117), CD4, CD3, CD5, CD6, CD2, TCR alfa, TCR beta, TCR gamma, TCR delta, CD10, CD34, CD110, CD33, CD14, CD68, CCR7, CD62L, CD25, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, o CXCR3, un epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemia aguda o linfoma pero no en progenitores hematopoyéticos; un epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos; una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); adrenoceptor beta 3 (ADRB3, por sus siglas en inglés); AFP; quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); receptor de andrógeno; receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); autoanticuerpo contra la desmogleína 1 (Dsgl); autoanticuerpo contra la desmogleína 3 (Dsg3); B7H3 (CD276); biotina; antígeno 2 de células estromales de médula

ósea (BST2); BST1/CD157; antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); anhidrasa carbónica IX (CA1X, por sus siglas en inglés); antígeno carcinoembrionario (CEA); factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos); CCR4; CD5; CD19; CD20; CD22; CD24; CD30; CD32 (FCGR2A); CD33; CD34; CD38; CD44v6; CD72; CD79a; CD79b; CD97; CD99; CD123; CD171; CD179a; CD179b-IGLl1; CD200R; CD276/B7H3; miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); CDH1-CD324; CDH6; CDH17; CDH19; marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); claudina 6 (CLDN6); claudinal8.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2); CMV pp65; etiqueta del epítopo C-MYC; cripto; CS1 (también denominado subconjunto 1 de CD2 o CRACC o SLAMF7 o CD319 o 19A24); CSF2RA (GM-CSFR-alfa); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); ciclina Bl; citocromo P450 IB 1 (CYPlB 1); DLL3; EBV-EBNA3c; receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2) que contiene el módulo EGF-bke; factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); ERG; gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); fragmento Fc

del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés); FITC; tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3); Receptor de folato alfa (FRa o FR1); receptor beta de folato (FRb); receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR, por sus siglas en inglés); antígeno 1 relacionado con Fos; fucosil-GM1; receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D, por sus siglas en inglés); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); GAD; ganglíosido G2 (GD2); ganglíosido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); ganglíosido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1- 4)bDGlcp(1-1)Cer); GD3; GFRalfa4; glicoproteína 100 (gp100); glipicano-3 (GPC3); receptor de la hormona gonadotropina (CGHR o GR); GpA33; GpNMB; GPRC5D; guanilil ciclasa C (GCC); proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); glicoproteína de la envoltura del H1V1; HLA; HLA-DOA; HLA-A; HLA-A2; HLA-B; HLA-C; HLA-DM; HLA-DOB; HLA-DP; HLA-DQ; HLA-DR; HLA-G; HTLV1-Tax; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); IgE; IL13Ra2; IL1 lRa; polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1, por sus siglas en inglés); hemaglutinina (HA) de la influenza A; receptor del factor de

crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I); receptor alfa de interleucina 11 (IL-llRa); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); carboxil esterasa intestinal; KIT (CD117); KSHV K8.1; KSHV-gH; LAMP1; leguminoso; miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); receptor de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés); antígeno Lewis(Y); Lews Ag; Livl; locus K 9 (LY6K); canal de cloruro de baja conductancia; complejo de antígeno linfocitario 6; antígeno linfocitario 75 (LY75); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); antígeno 1 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-1); antígeno 2 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-2); inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); mesotelina; MPL; mucina 1 asociada a la superficie celular (MUC1); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); nectina-4; molécula de adhesión de células neuronales (NCAM, por sus siglas en inglés); NKG2D; NYBR1; ganglíosido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de grupo de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); P53 mutante; proteína de

caja pareada Pax-3 (PAX3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); panexina 3 (PANX3); PDL1; P-glicoproteína; placenta específica 1 (PLAC1); receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); ácido polisiálico; proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); prostasa; antígeno tumoral del carcinoma de próstata-1 (PCT A-1 o Galectina 8); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, por sus siglas en inglés); Fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus siglas en inglés); prosteína; proteasa serina 21 (testsina o PRSS21); subunidad Beta Tipo 9 del Proteasoma (Prosoma Macrodolor) (LMP2); PTK7; Ras G12V; miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); mutante (Ras) de sarcoma de rata; receptor de productos finales de cationes de glicación avanzada (RAGE-1); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); receptor de tirosina-proteína quinasa ERBB2 o Her-22/neu; ubicuo renal 1 (RU1); ubicuo renal 2 (RU2); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2); molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); SLAMF4; SLAMF6; Slea (CA19.9 o antígeno Sialyl Lewis); proteína espermática 17 (SPA17); antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4, por sus siglas en inglés); STEAP1; survivina; sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); proteína de marco de lectura

alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); cadena TCR-beta1; cadena TCR-beta2; cadena TCR-delta; cadena TCR-gamma; TCRgamma-delta; telomerasa; TGFbetaR2; el antígeno reconocido por el anticuerpo TNT; receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); Tim1-/HVCR1; factor tisular 1 (TF1, por sus siglas en inglés); Tn ag; antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)); maduración de células B del miembro de la familia del receptor TNF (BCMA, por sus siglas en inglés); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); proteasa transmembrana; TROP2; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); proteína tumoral p53 (p53); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); tirosinasa; proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); uroplaquina 2 (UPK2); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); homólogo derivado del neuroblastoma del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar V-myc (MYCN); proteína de tumor de Wilms (WT1); o miembro 1A de la familia del antígeno X (XAGE1). En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD7. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD8.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a una diana que está presente en una célula, tal como una célula inmunitaria. En algunas modalidades, la célula es una célula inmunitaria, tal como,

pero no se limita a, célula T, célula B; célula NK, célula dendrítica, neutrófilos, macrófagos, una célula cancerosa; o, por ejemplo, célula T CD3+; célula T CD4+; célula T CD7+, célula T CD8+; célula CD19+B; célula cancerosa CD19+; célula B CD20+; célula cancerosa CD20+; célula epitelial pulmonar CD30+; célula madre hematopoyética CD34+; célula endotelial CD105+; célula madre hematopoyética CD105+; célula madre hematopoyética CD117+; célula cancerosa CD133+; célula cancerosa EpCAM+; neurona GluA2+; neurona GluA4+; célula madre hematopoyética; hepatocito; célula cancerosa Her2/Neu+; célula destructora natural NKG2D+; astrocito SLC1A3+; adipocitos SLC7A10+. En algunas modalidades, la célula es una célula T. En algunas modalidades, la célula es una célula B. En algunas modalidades, la célula es una célula T CD7+ y/o célula T CD8+.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento (un polipéptido) puede unirse a CD7.

En algunas modalidades, el polipéptido se une a CD7. En algunas modalidades, el polipéptido que se une a CD7 es un anticuerpo que se une a CD7 de primate no humano. En algunas modalidades, el polipéptido que se une a CD7 es un anticuerpo que se une a CD7 humano. La secuencia de CD7 humano (UniProtKB P09564) es la siguiente (sec. con núm. de ident.: 33):

MAGPPRLLLLPLLLALARGLPGALAAQEVQQSPHCTTVPVGASVNITCSTSGGLRGI
YLRQLGPQPQDIIYYEDGVVPTTDRRFRGRIDFSGSQDNLTITMHRLQLSDTGTYTC

QAITEVNVYGSGTLVLVTEEQSQGWHRCSDAPPRASALPAPPTGSALPDPQTASALP
DPPAASALPAALAVISFLLGLGLGVACVLARTQIKKLCSWRDKNSAACVVYEDMSHS
RCNTLSSPNQYQ (sec. con núm. de ident.: 33)

En algunas modalidades, el anticuerpo CD7 comprende una región Fc. La región Fc puede enlazarse a la cadena pesada o ligera del anticuerpo. La región Fc puede fusionarse directamente a la cadena pesada o ligera del anticuerpo o puede fusionarse indirectamente con la cadena pesada o ligera del anticuerpo a través de, por ejemplo, un enlazador peptídico como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la región Fc es una Fc de IgG. En algunas modalidades, la IgG se selecciona de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En algunas modalidades, la fc de IgG es Fc de IgG1. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 34 como se establece a continuación:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (sec. con núm. de ident.: 34)

En algunas modalidades, la fc de IgG es Fc de IgG2. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una

región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 71 como se establece a continuación:

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (sec. con núm. de ident.: 71)

En algunas modalidades, la fc de IgG es Fc de IgG4. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 72 como se establece a continuación:

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (sec. con núm. de ident.: 72)

En algunas modalidades, la Fc de IgG es una variante de una proteína Fc de IgG1 (sec. con núm. de ident.: 34). En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una o más de las mutaciones que corresponden a las seleccionadas del grupo que consiste en: L234A, L235A, N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 34. Cualquiera de las mutaciones L234A, L235A, N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de

ident.: 34 puede presentarse o ausentarse y las mutaciones pueden combinarse en cualquier combinación. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a L234A y L235A de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a N297A de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a P329G de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a L234A, L235A, N297A, y P329G de la sec. con núm. de ident.: 83. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a I253A de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a H310A de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a H435A de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG1 variante comprende una mutación que corresponde a I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunas modalidades, la Fc de IgG es una variante de una proteína Fc de IgG2 (sec. con núm. de ident.: 71). En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una o más mutaciones seleccionadas del

grupo que consiste en: N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A ya que esas posiciones corresponden a la sec. con núm. de ident.: 71. Cualquiera de las mutaciones N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 71 puede presentarse o ausentarse y las mutaciones pueden combinarse en cualquier combinación. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a N297A de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a P329G de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a N297A y P329G de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a I253A de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a H310A de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a H435A de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG2 variante comprende una mutación que corresponde a I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 71.

En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG es una variante de una proteína Fc de IgG4 (sec. con núm. de ident.: 72). En algunas modalidades, la proteína Fc de

IgG4 variante comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en: S228P, L235E, N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A ya que esas posiciones corresponden a la sec. con núm. de ident.: 72. Cualquiera de las mutaciones S228P, L235E, N297A, P329G, I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 72 puede presentarse o ausentarse y las mutaciones pueden combinarse en cualquier combinación. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a S228P de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a L235E de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a N297A de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a P329G de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a S228P, L235E, N297A, y P329G de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a I253A de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a H310A de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una

mutación que corresponde a H435A de la sec. con núm. de ident.: 72. En algunas modalidades, la proteína Fc de IgG4 variante comprende una mutación que corresponde a I253A, H310A, y H435A de la sec. con núm. de ident.: 72.

En algunas modalidades, la región Fc comprende un polipéptido Fc variante. En algunas modalidades, el polipéptido Fc variante es un polipéptido Fc variante como se proporciona en la publicación PCT núm. WO2024026284, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el polipéptido Fc variante comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93:

EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALG
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSL
SPGK (sec. con núm. de ident.: 93)

En algunas modalidades, el polipéptido Fc variante comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD7 y comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3, VH, y VL como se indica en la Tabla 4 y la Tabla 5 a continuación:

Tabla 4 - Secuencias de la CDR CD7AB1 de la entidad de direccionamiento a CD7

Sistema de numeración	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Chothia	GYPFTSY (sec. con núm. de ident.: 35)	DPNSGD (sec. con núm. de ident.: 36)	SPYYSNDNSMDY (sec. con núm. de ident.: 37)	RASQSIGTSIH (sec. con núm. de ident.: 38)	YASESIS (sec. con núm. de ident.: 39)	QQSNSWPTT (sec. con núm. de ident.: 40)
Kabat	SYWIH (sec. con núm. de ident.: 41)	RIDPNSGDTKYNEKFKN (sec. con núm. de ident.: 42)	Sec. con núm. de ident.: 37	Sec. con núm. de ident.: 38	Sec. con núm. de ident.: 39	Sec. con núm. de ident.: 40
IMGT	GYPFTSYW (sec. con núm. de ident.: 43)	IDPNSGDT (sec. con núm. de ident.: 44)	ARSPYYSNDNSMDY (sec. con núm. de ident.: 45)	QSIGTS (sec. con núm. de ident.: 46)	YA	Sec. con núm. de ident.: 40

Tabla 5 - Regiones variables CD7AB1 de la entidad de direccionamiento a CD7

Sec. con núm. de ident.:	Núm. de ident. de AB:	Región	Secuencia
47	CD7AB1	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIHWVKQRP GRGLEWLGRIDPNSGDTKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQ LSSLTSEDSAVYYCARSPYYSNDNSMDYWGQGTSVTVSS
48	CD7AB1	VL	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTN DSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESED IADYYCQQSNSWPTTFGGGTKLEIKR

Las secuencias VH y VL pueden estar en cualquier formato, que incluyen, pero no se limitan a, un formato scFv donde las regiones VH y VL se enlazan con un enlazador peptídico. Los ejemplos de enlazadores peptídicos que pueden usarse para enlazar diversos péptidos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a: $(GGGGS)_n$

(sec. con núm. de ident.: 49), en donde cada n es independientemente 1-4. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, las regiones variables se enlazan con un enlazador peptídico. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 47 y sec. con núm. de ident.: 48. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende un péptido enlazado representado por una fórmula de V_L-Z-V_H, en donde Z es un enlazador peptídico. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una región variable de cadena pesada como se establece en la sec. con núm. de ident.: 47 enlazada a través de una secuencia enlazadora GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 50) a una región variable de cadena ligera como se establece en la sec. con núm. de ident.: 48. En algunas modalidades, una entidad de direccionamiento que comprende una V_L enlazada a través de un enlazador peptídico a una V_H tiene la secuencia como se establece a continuación:

DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNDSPRLLIKYASESISG
IPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNSWPTTFGGGTKLEIKRGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIHWVKQRPGR
GLEWLGRIDPNSGDTKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSP
YYSNDNSMDYWGQGTSVTVSS (sec. con núm. de ident.:51)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende un péptido enlazado representado

por una fórmula de V_H-Z-V_L, en donde Z es un enlazador peptídico. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una región variable de cadena pesada como se establece en la sec. con núm. de ident.: 47 enlazada a través de una secuencia enlazadora GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 50) a una región variable de cadena ligera como se establece en la sec. con núm. de ident.: 48. En algunas modalidades, una entidad de direccionamiento que comprende una V_H enlazada a través de un enlazador peptídico a una V_L tiene la secuencia como se establece a continuación:

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIHWVKQRPGRGLEWLGRIDPNSGD TKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPYYSNDNSMDYWGQG TSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIG TSIHWYQQRTNDSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYY CQQSNSWPTTFGGGTKLEIKR (sec. con núm. de ident.:52)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento (un polipéptido) puede unirse a CD8.

En algunas modalidades, el polipéptido se une a CD8. En algunas modalidades, el polipéptido se une a CD8-alfa. En algunas modalidades, el polipéptido se une a CD8-beta. En algunas modalidades, el polipéptido se une al heterodímero CD8. En algunas modalidades, el heterodímero CD8 comprende subunidades CD8-alfa y CD8-beta. En algunas modalidades, el polipéptido se une al homodímero CD8-alfa. En algunas modalidades, el polipéptido que se une a CD8 es

un anticuerpo que se une a CD8 de primate no humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al CD8 de primate no humano es un anticuerpo que se une a CD8-alfa de primate no humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al CD8 de primate no humano es un anticuerpo que se une a CD8-beta de primate no humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al CD8 de primate no humano es un anticuerpo que se une al homodímero CD8-alfa de primate no humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al CD8 de primate no humano es un anticuerpo que se une al heterodímero CD8 de primate no humano. En algunas modalidades, el polipéptido que se une a CD8 es un anticuerpo que se une a CD8 humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a CD8 humano es un anticuerpo que se une a CD8-alfa humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a CD8 humano es un anticuerpo que se une a CD8-beta humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a CD8 humano es un anticuerpo que se une al homodímero CD8-alfa humano. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a CD8 humano es un anticuerpo que se une al heterodímero CD8 humano. La secuencia de CD8-alfa humano (UniProtKB Q8TAW8) es la siguiente (sec. con núm. de ident.: 53):

MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWL
FQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGCYF
CSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA

VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKP SLSARYV (sec. con núm. de ident.: 53)

La secuencia de CD8-beta humano (UniProtKB Q8TD28) es la siguiente (sec. con núm. de ident.: 54): MRPRLWLLLAAQLTVLHGNSVLQQTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQ RQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIY FCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLPRPETQKGPLCSPI TLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRRRRARLRFMKQLYK (sec. con núm. de ident.: 54)

En algunas modalidades, el anticuerpo CD8 comprende una región Fc. La región Fc puede enlazarse a la cadena pesada o ligera del anticuerpo. La región Fc puede fusionarse directamente a la cadena pesada o ligera del anticuerpo o puede fusionarse indirectamente con la cadena pesada o ligera del anticuerpo a través de, por ejemplo, un enlazador peptídico como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la región Fc es una Fc de IgG como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la IgG se selecciona de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En algunas modalidades, la fc de IgG es Fc de IgG1 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, la fc de IgG es Fc de IgG2 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 71. En algunas modalidades,

la fc de IgG es Fc de IgG4 como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región constante Fc de la sec. con núm. de ident.: 72.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD8 y comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3, VH, y VL como se indica en la Tabla 6 y la Tabla 7 a continuación:

Tabla 6 – Secuencias de la CDR CD8AB1 de la entidad de direccionamiento a CD8

Sistema de numeración	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Chothia	RYTFTDY (sec. con núm. de ident.: 55)	YPYNGG (sec. con núm. de ident.: 56)	DHRYNEGVSFDY (sec. con núm. de ident.: 57)	RASESVDGFGNSFMN (sec. con núm. de ident.: 58)	LASNLES (sec. con núm. de ident.: 59)	QQNNEDPYT (sec. con núm. de ident.: 60)
Kabat	DYNLH (sec. con núm. de ident.: 61)	FIYPYNGGTGYNQKFKN (sec. con núm. de ident.: 62)	Sec. con núm. de ident.: 57	Sec. con núm. de ident.: 58	Sec. con núm. de ident.: 59	Sec. con núm. de ident.: 60
IMGT	RYTFTDYN (sec. con núm. de ident.: 63)	IYPYNGGT (sec. con núm. de ident.: 64)	ARDHRYNEGVSFDY (sec. con núm. de ident.: 65)	ESVDGFGNSF (sec. con núm. de ident.: 66)	LA	Sec. con núm. de ident.: 60

Tabla 7 – Regiones variables CD8AB1 de la entidad de direccionamiento a CD8

Sec. con núm. de ident.:	Núm. de ident. de AB:	Región	Secuencia
67	CD8AB1	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASRYTFTDYNLHWVKLSHEKSLEWIGFIYPYNGGTGYNQKFKNKAKLTVDYSSSTAYMELRSLTSVDAAVYYCARDHRYNEGVSFDYWGQGTTLTVSS
68	CD8AB1	VL	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGFGNSFMNWYQQKPGQSPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPYTFGGGTKLEIKR

Las secuencias VH y VL pueden estar en cualquier formato, que incluyen, pero no se limitan a, un formato scFv donde las regiones VH y VL se enlazan con un enlazador peptídico. Los ejemplos de enlazadores peptídicos que pueden usarse para enlazar diversos péptidos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a: $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde cada n es independientemente 1-4. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, las regiones variables se enlazan con un enlazador peptídico. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 67 y sec. con núm. de ident.: 68.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende un péptido enlazado representado por una fórmula de V_L-Z-V_H, en donde Z es un enlazador peptídico. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una región variable de cadena pesada como se establece en la sec. con núm. de ident.: 67 enlazada a través de una secuencia enlazadora GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 50) a una región variable de cadena ligera como se establece en la sec. con núm. de ident.: 68. En algunas modalidades, una entidad de direccionamiento que comprende una V_L enlazada a través de un enlazador peptídico a una V_H tiene la secuencia como se establece a continuación:

NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDGFGNSFMNWYQQKPGQSPKLLIYLASN
LESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPYTFGGGTKLEIKRGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASRYTFTDYNLHWVKL
SHEKSLEWIGFIYPYNGGTGYNQKFKNKAKLTVDYSSSTAYMELRSLTSVDAAVYYC
ARDHRYNEGVSFDYWGQGTTLTVSS (sec. con núm. de ident.: 69)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende un péptido enlazado representado por una fórmula de V_H-Z-V_L, en donde Z es un enlazador peptídico. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una región variable de cadena pesada como se establece en la sec. con núm. de ident.: 67 enlazada a través de una secuencia enlazadora GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 50) a una región variable de cadena ligera como se establece en la sec. con núm. de ident.: 68. En algunas modalidades, una entidad de direccionamiento que comprende una V_H enlazada a través de un enlazador peptídico a una V_L tiene la secuencia como se establece a continuación:

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASRYTFTDYNLHWVKLSHEKSLEWIGFIYPYNGG
TGYNQKFKNKAKLTVDYSSSTAYMELRSLTSVDAAVYYCARDHRYNEGVSFDYWGQG
TTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVD
GFGNSFMNWYQQKPGQSPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDA
ATYYCQQNNEDPYTFGGGTKLEIKR (sec. con núm. de ident.: 70)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % de identidad con la sec. con núm.

de ident.: 51, o es sustancialmente similar a la sec. con núm. de ident.: 51, o es un fragmento activo de la sec. con núm. de ident.: 51. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.:51. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 51.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 52, o es sustancialmente similar a la sec. con núm. de ident.: 52, o es un fragmento activo de la sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades,

la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 52.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 69, o es sustancialmente similar a la sec. con núm. de ident.: 69, o es un fragmento activo de la sec. con núm. de ident.: 69. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 % o al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 69. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 69.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 70, o es sustancialmente similar a la sec. con núm. de ident.: 70, o es un fragmento activo de la sec. con núm. de ident.: 70. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %,

al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.:70. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 70.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento como se proporciona en la presente se une a la superficie del virus a través de una porción de tallo, S_1. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se representa con la fórmula T-S_1, en donde T es una entidad de direccionamiento como se proporciona en la presente y S_1 es la porción de tallo. En algunas modalidades, la porción de tallo, S_1, es como se proporciona en la publicación PCT núm. WO2024026284, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la porción de tallo, S_1, comprende una proteína Fc variante como se proporciona en la presente y se presenta por la fórmula L_1-Fc-L_2-X_1, en donde L_1 es un enlazador o está ausente; Fc es la proteína Fc variante; L_2 es un enlazador o está ausente; y X_1 es un polipéptido que comprende un dominio transmembrana. Por lo tanto, en algunas modalidades, la fórmula que representa la entidad de direccionamiento también puede escribirse T-L_1-Fc-L_2-X_1. En algunas modalidades, la porción de tallo, S_1, no comprende una región Fc variante y se presenta por la fórmula L_3-X_1,

en donde L_3 es un enlazador polipeptídico flexible y X_1 es un polipéptido que comprende un dominio transmembrana. Por lo tanto, en algunas modalidades, la fórmula que representa la entidad de direccionamiento también puede escribirse T-L_3-X_1. En algunas modalidades, el polipéptido que comprende un dominio transmembrana, X_1, comprende un polipéptido que tiene una fórmula de ECD-T_M-ICD, en donde ECD es un dominio extracelular, o un fragmento de este, de una proteína de la superficie celular, o está ausente, T_M es un dominio transmembrana de una proteína transmembrana, e ICD es un dominio intracelular de una proteína o es una proteína que facilita la incorporación de la entidad de direccionamiento en la envoltura de la partícula viral, o está ausente. En consecuencia, las fórmulas que representan las entidades dirigidas enlazadas a las porciones del tallo también pueden escribirse como T-L_1-Fc-L_2-ECD-T_M-ICD o T-L_3-ECD-T_M-ICD. Las identidades ilustrativas para L_1, L_2, L_3, Fc, ECD, T_M, e ICD pueden encontrarse en la publicación PCT núm. WO2024026284, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_1-Fc-L_2-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 51, sec. con núm. de ident.: 52, sec. con núm. de ident.: 69, o sec. con núm. de ident.:

70. En algunas modalidades, L_1 está presente y comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 50. En algunas modalidades, Fc comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, L_2 está ausente. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 83:

KIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP (sec. con núm. de ident.: 83)

En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 85:

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (sec. con núm. de ident.: 85)

En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86:

NRVRQGYS (sec. con núm. de ident.: 86)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de $T-L_1-Fc-L_2-ECD-T_M-ICD$. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 51, sec. con núm. de ident.: 52, sec. con núm. de ident.: 69 o sec. con núm. de ident.: 70. En algunas modalidades, L_1 está

presente y comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 50. En algunas modalidades, Fc comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, L_2 está ausente. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 83. En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 85. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_1-Fc-L_2-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 51 o sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades, L_1 está presente y comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 50. En algunas modalidades, Fc comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, L_2 está ausente. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 83. En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 85. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende

un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_1-Fc-L_2-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades, L_1 está presente y comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 50. En algunas modalidades, Fc comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 93. En algunas modalidades, L_2 está ausente. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 83. En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 85. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_3-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 51, sec. con núm. de ident.: 52, sec. con núm. de ident.: 69, o sec. con núm. de ident.: 70. En algunas modalidades, L_3 comprende una secuencia de

aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, en donde n es 1, 2, o 4. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 82:

FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

(sec. con núm. de ident.: 82)

En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 84:

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (sec. con núm. de ident.: 84)

En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86 o sec. con núm. de ident.: 87:

GGTETSQVAPA (sec. con núm. de ident.: 87).

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de $T\text{-}L_3\text{-}ECD\text{-}T_M\text{-}ICD$. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 51, sec. con núm. de ident.: 52, sec. con núm. de ident.: 69 o sec. con núm. de ident.: 70. En algunas modalidades, L_3 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, en donde n es 1, 2, o 4. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 82. En algunas modalidades, T_M comprende una

secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 84. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86 o sec. con núm. de ident.: 87.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_3-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 51 o sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades, L_3 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, en donde n es 1, 2, o 4. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 82. En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 84. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86 o sec. con núm. de ident.: 87.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una fórmula de T-L_3-ECD-T_M-ICD. En algunas modalidades, T comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 52. En algunas modalidades, L_3 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.

de ident.: 49, en donde n es 1, 2, o 4. En algunas modalidades, ECD comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 82. En algunas modalidades, T_M comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 84. En algunas modalidades, ICD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un motivo de incorporación env, en donde el motivo de incorporación env comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 86 o sec. con núm. de ident.: 87.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de $T\text{-}S_1$ comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 88:

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDSAQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIH
WVKQRPGRGLEWLGRIDPNSGDTKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAV
YYCARSPYYSNDNSMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILLTQSPAI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNDSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSG
TDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNSWPTTFGGGTKLEIKRASGGGGSGGGGSGGGGSE
PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGKK
IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVT
VAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNRVRQGYS (sec. con núm. de ident.: 88)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 88. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 88. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 88. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 134:

SAQVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIHWVKQRPGRGLEWLGRIDPNS
GDTKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPYYSNDNSMDYWG
QGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQS
IGTSIHWYQQRTNDSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIAD
YYCQQSNSWPTTFGGGTKLEIKRASGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYASTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP

QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGKKIEVMYPPPYLDN
EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
RSRLLHSDYMNRVRQGYS (sec. con núm. de ident.: 134)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 134. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 134. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 134. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 134.

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 135:

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYPFTSYWIHWVKQRPGRGLEWLGRIDPNSGD
TKYNEKFKNKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPYYSNDNSMDYWGQG
TSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIG

TSIHWYQQRTNDSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYY
CQQSNSWPTTFGGGTKLEIKRASGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
AGGPSVFLFPPKPKDTLMASRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYASTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGKKIEVMYPPPYLDNEK
SNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS
RLLHSDYMNRVRQGYS (sec. con núm. de ident.: 135)

En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 135. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 135. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 135. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que comprende una fórmula de T-S_1 comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 135.

Las entidades dirigidas anteriores son únicamente ilustrativas y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. Las entidades dirigidas adicionales que están dentro del alcance de la presente descripción incluyen, por ejemplo, los descritos en las publicaciones de patente internacionales

WO 2023/114884, WO 2023/154858, y WO 2024/026284; la patente de los EE. UU. 11.767.366; y las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. 2023/0279363, 2023/0293688, y 2024/0059744, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Si bien los aglutinantes que se unen a CD7 y CD8 se ilustran, en parte, con una proteína VSV-G mutante, también pueden usarse otras proteínas fusogénicas en lugar de la proteína VSV-G. Por ejemplo, en algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral pueden pseudotipificarse usando glicoproteínas virales distintas de VSV-G.

En algunas modalidades, la partícula viral puede pseudotipificarse usando una glicoproteína viral de, por ejemplo, VSV. En algunas modalidades, la partícula viral puede pseudotipificarse usando una glicoproteína viral de, por ejemplo, la familia Paramyxoviridae. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales de morbilivirus, tal como el virus del sarampión. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales del virus del sarampión. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales del henipavirus, tales como el virus Nipah, el virus del cedro o el virus Hendra. En algunas

modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales del virus Nipah. En algunas modalidades, un polipéptido o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína de envoltura G o H de un virus de la familia Paramyxoviridae. En algunas modalidades, el virus de la familia Paramyxoviridae es un morbilivirus, tal como el virus del sarampión. En algunas modalidades, el virus de la familia Paramyxoviridae es un henipavirus, tal como el virus Nipah, el virus del cedro o el virus Hendra.

En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral que comprenden las entidades dirigidas proporcionadas en la presente se pseudotipifican con glicoproteínas virales de virus de la familia Rhabdoviridae. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales de un virus de la estomatitis vesicular de Nueva Jersey, un virus de la estomatitis vesicular de Indiana, un virus de la estomatitis vesicular de Alagoas, un virus de la estomatitis vesicular de Maraba o un virus de la estomatitis vesicular de Carajas. En algunas modalidades, un polipéptido o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína de un virus de la familia Rhabdoviridae. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae

es el virus de la estomatitis vesicular de Nueva Jersey, el virus de la estomatitis vesicular de Indiana, el virus de la estomatitis vesicular de Alagoas, el virus de la estomatitis vesicular de Maraba o el virus de la estomatitis vesicular de Carajas.

En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral que comprenden las entidades dirigidas proporcionadas en la presente se pseudotipifican con glicoproteínas virales del virus de la parainfluenza, virus spodoptera frugiperda, virus sigma de drosophila obscura, virus del insecto Wuhan 7, virus de la viremia primaveral de la carpa o virus de la perca. En algunas modalidades, un polipéptido o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína de un virus de la familia Rhabdoviridae. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus de la parainfluenza. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus spodoptera frugiperda. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus sigma de drosophila obscura. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus del insecto Wuhan 7. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus de la viremia primaveral de la carpa. En algunas modalidades, el virus de la familia Rhabdoviridae es un virus de la perca. En algunas modalidades, un polipéptido

o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína del virus de la parainfluenza. En algunas modalidades, un polipéptido o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína del virus Sf G del aislado de rabdovirus spodoptera frugiperda.

En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral que comprenden las entidades dirigidas proporcionadas en la presente se pseudotipifican con glicoproteínas virales de virus de la familia Arenaviridae. En algunas modalidades, las partículas pseudotipificadas de tipo viral se pseudotipifican usando glicoproteínas virales del virus Machupo. En algunas modalidades, un polipéptido o un anticuerpo como se proporciona en la presente se enlaza a través de un enlazador a una glicoproteína de un virus de la familia Arenaviridae. En algunas modalidades, el virus de la familia Arenaviridae es un virus Machupo.

Cargas

En algunas modalidades, la partícula viral que comprende una proteína VSV-G mutante (u otra glicoproteína viral) y/o o entidad de direccionamiento como se proporciona en la presente comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga de interés o “carga”. Por ejemplo, la molécula heteróloga de interés

pretende referirse a cualquier producto que pueda codificarse por una molécula de ácido nucleico. Como ejemplos no limitantes, “carga” o “molécula heteróloga de interés” puede referirse a un ARNip, un ARNhc, un péptido, un polipéptido, una proteína, una carga útil viral, un genoma viral, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el polipéptido es un receptor de antígeno quimérico (“CAR”). En algunas modalidades, la molécula heteróloga de interés es un ARNip, un ARNhc, un ARN no codificante (p. ej., un ARN guía para un sistema CRISPR), un péptido, un polipéptido, una proteína, una carga útil viral, un genoma viral, un receptor de antígeno quimérico (“CAR”), o una combinación de estos. En algunas modalidades, la molécula heteróloga de interés es un CAR.

Un “receptor de antígeno quimérico” o “CAR” como se usa en la presente se refiere a un dominio de unión a antígeno que se fusiona, directa o indirectamente (p. ej., a través de una bisagra o dominio transmembrana a un dominio de señalización intracelular capaz de activar o estimular una célula inmunitaria. Más comúnmente, el dominio de unión extracelular del CAR se compone de un fragmento variable monocatenario (scFv, por sus siglas en inglés) derivado de la fusión de las regiones variables pesada y ligera de un anticuerpo monoclonal murino o humanizado. Alternativamente, pueden usarse los scFv que se derivan de Fab (en lugar de un

anticuerpo, p. ej., obtenido de las bibliotecas Fab). En diversas modalidades, este scFv se fusiona a un dominio transmembrana y después a un dominio de señalización intracelular. No obstante, el dominio de unión a antígeno puede ser cualquier molécula que pueda unirse a la diana en la célula. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno de un CAR puede ser un anticuerpo, un anticuerpo scFv, un dominio de unión a antígeno, una repetición de anquirina (p. ej., DARPIN), un anticuerpo de dominio VHH, un nanocuerpo, anticuerpo de dominio único, un dominio FN3, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, un CAR incluye aquellos que proporcionan únicamente señales CD3ζ tras la unión a antígeno. En algunas modalidades, el CAR incluye aquellos que proporcionan tanto coestimulación (p. ej., CD28 o CD137) como activación (CD3ζ). En algunas modalidades, los CAR incluyen aquellos que proporcionan coestimulación múltiple (p. ej., CD28 y CD137) y activación (CD3ζ). En diversas modalidades, el CAR se selecciona para que tenga alta afinidad o avidez por el antígeno.

CAR CD20

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une a CD20. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno comprende un anticuerpo CD20, o fragmento de este. En algunas modalidades, los fragmentos de anticuerpo son como se proporciona en la presente, tales

como, pero no se limitan a, un anticuerpo scFv, un dominio de unión a antígeno, una repetición de anquirina (p. ej., DARPIN), un anticuerpo de dominio VHH, un nanocuerpo, anticuerpo de dominio único, un dominio FN3, o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende un dominio V_H, un dominio V_L o un dominio V_H y V_L. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, o cualquier valor o rango intermedio.

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGS IGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQ GTTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 73)

En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la

sec. con núm. de ident.: 73. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de la sec. con núm. de ident.: 73.

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74, o cualquier valor o rango intermedio. EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIK (sec. con núm. de ident.: 74)

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de la sec. con núm. de ident.: 74.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende un dominio V_H y un dominio V_L.

En algunas modalidades, el dominio V_H y V_L no se enlazan mediante un péptido enlazador. En algunas modalidades, el dominio V_H y V_L se enlazan mediante un péptido enlazador, tal como los que se proporcionan en la presente, que incluyen, pero no se limitan a: $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde cada n es independientemente 1-5. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del

CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene la

secuencia de la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos

75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio

de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 73, y comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 74.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una fórmula de V_H-Z-V_L, en donde V_H es una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 73, Z es un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 77),

y V_L es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 74. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende una fórmula de V_H-Z-V_L tiene una secuencia de aminoácidos como se establece a continuación: EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGS IGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPITFGQGTRLEIK (sec. con núm. de ident.: 75)

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.:75. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 75. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 75. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 75. En algunas modalidades, el dominio de unión a

antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 75. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 75.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una fórmula de V_L-Z-V_H, en donde V_L es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 74, Z es un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 77), y V_H es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 73. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende una fórmula de V_L-Z-V_H tiene una secuencia de aminoácidos como se establece a continuación: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIKGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVS TISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYY YGMDVWGQGTTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 76)

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm.

de ident.:76. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 76. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 76. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 76. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 76. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 76.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende un dominio V_H, un dominio V_L o un dominio V_H y V_L. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, o cualquier valor o rango intermedio.

DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGV
PARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKGSTS
(sec. con núm. de ident.: 78)

En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de la sec. con núm. de ident.: 78.

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79, o cualquier valor o rango intermedio.
EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGD
TSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGA
GTTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 79)

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de

identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos

90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %,

97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene la secuencia de la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio

V_H que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende

una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 78, y comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una fórmula de V_H-Z-V_L, en donde V_H es una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:

78, Z es un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 77), y V_L es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 79. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende una fórmula de V_H-Z-V_L tiene una secuencia de aminoácidos como se establece a continuación: DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGV PARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKGSTSGGGG SGGGGSGGGGSSEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGL EWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYY GSSYWFFDVWGAGTTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 80)

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 80. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 80. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 80. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

98 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 80. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 80. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 80.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una fórmula de V_L-Z-V_H, en donde V_L es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 79, Z es un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 77), y V_H es una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 78. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende una fórmula de V_L-Z-V_H tiene una secuencia de aminoácidos como se establece a continuación: SEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNG DTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWG AGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMD WYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQW SFNPPTFGGGTKLEIKGSTS (sec. con núm. de ident.: 81)

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %,

91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 81. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 81. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 81. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 81. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 81. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 81.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab o ublituximab. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno comprende rituximab. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno comprende ofatumumab. En algunas modalidades, el CAR comprende también el dominio 4-1BB. Estos son de naturaleza meramente ilustrativa y no son limitantes

a las presentes modalidades y cualquier receptor de antígeno quimérico puede suministrarse junto con las partículas virales y vectores proporcionados en la presente. Estos son ejemplos no limitantes de los CAR y cualquier constructo CAR podría codificarse por la molécula de ácido nucleico.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 89:

MALPVTALLLPLALLLHAARPGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAM
HWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDT
ALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATL
SLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIKSGLDFVPVFLPAKPTTTP
APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK
FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(sec. con núm. de ident.: 89)

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 89. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 89. En algunas modalidades, el CAR

comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 89. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 136:

GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSG
SIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQ
GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW
YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN
WPITFGQGTRLEIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA
AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (sec. con núm. de ident.: 136)

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 136. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 136. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.:

136. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 136.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 137:

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSI
GYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGT
TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP
ITFGQGTRLEIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG
GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ
GLSTATKDTYDALHMQALPPR (sec. con núm. de ident.: 137)

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 137. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 137. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a una secuencia de la sec. con núm. de ident.: 137. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 137.

En algunas modalidades, los subdominios del CAR (*p. ej.*, el dominio de unión a antígeno, dominio bisagra, dominio transmembrana, dominio coestimulador, dominio de señalización) son como se proporciona en la publicación PCT núm. WO2024026284, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAR CD19

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une a CD19. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno comprende un anticuerpo CD19, o fragmento de este. En algunas modalidades, los fragmentos de anticuerpo son como se proporciona en la presente, tales como, pero no se limitan a, un anticuerpo scFv, un dominio de unión a antígeno, una repetición de anquirina (p. ej., DARPIN), un anticuerpo de dominio VHH, un nanocuerpo, anticuerpo de dominio único, un dominio FN3, o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de este, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende un péptido seleccionado de la siguiente tabla, que ilustra las CDR basadas en la numeración de Chothia.

Las CDR de Chothia						
Núm. de ident. de Ab	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD19AB1	GYSFSSS (sec. con núm. de ident.: 94)	YPDDSD (sec. con núm. de ident.: 95)	HVTMIWGVIIDF (sec. con núm. de ident.: 96)	RASQGISSALA (sec. con núm. de ident.: 97)	DASSLES (sec. con núm. de ident.: 98)	QQFNSYPYT (sec. con núm. de ident.: 99)
CD19AB2	GGTFSSY (sec. con núm. de ident.: 100)	IPIFGT (sec. con núm. de ident.: 101)	EAVAADWLDP (sec. con núm. de ident.: 102)	RASQSVSSSYLA (sec. con núm. de ident.: 103)	GASSRAT (sec. con núm. de ident.: 104)	QQYGSSRFT (sec. con núm. de ident.: 105)

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende: (i) una cadena ligera que tiene una cualquiera de las combinaciones citadas anteriormente de las secuencias LCDR1, LCDR2, y LCDR3; y (ii) una cadena pesada que tiene una cualquiera de las combinaciones citadas anteriormente de las secuencias HCDR1, HCDR2, y HCDR3.

Los diferentes motivos CDR pueden combinarse en cualquier combinación, que incluyen los que no se ilustran en la tabla anterior. Por ejemplo, las siguientes modalidades se proporcionan como ejemplos no limitantes de tales combinaciones.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende: (i) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 97; la CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 98; y la secuencia CDR3 de cadena ligera tiene la secuencia de

aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 99; y (ii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 94; la secuencia CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 95; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 96; o variantes de cualquiera de las anteriores.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende: (i) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 103; la CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 104; y la secuencia CDR3 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 105; y (ii) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 100; la secuencia CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 103; o variantes de cualquiera de las anteriores.

Si bien los párrafos anteriores pueden hacer referencia a las CDR del sistema Chothia, las secuencias CDR equivalentes pueden usarse a partir de las designaciones IMGT y Kabat.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende un dominio V_H, un dominio V_L o un dominio V_H y V_L. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia como se proporciona en la siguiente tabla:

Núm. de ident. de Ab	SEC. CON NÚM. DE IDENT.	Secuencia
CD19AB1	118	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWM GIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYC ARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSS
CD19AB2	122	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC AREAVAADWLDPWGQGTLVTVSS
CD19AB3	130	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS

En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118. En

algunas modalidades, el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 122.

En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130. En algunas modalidades, el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 130.

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %,

95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia como se proporciona en la siguiente tabla:

Núm. de ident. de Ab	SEC. CON NÚM. DE IDENT.	Secuencia
CD19AB1	119	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ FNSYPYTFGQGTKLEIK
CD19AB2	123	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSRFTFGPGTKVDIK
CD19AB3	131	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQ GNTLPYTFGGGTKLEIT

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 119.

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 123.

En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 131.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos

95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 118, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 119. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 118, y comprende una V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 119.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio

V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 122, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 123. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 122, y comprende una V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 123.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 85 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio

V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 130, y comprende un dominio V_L que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 131. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende un dominio V_H y un dominio V_L comprende un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 130, y comprende una V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 131.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una fórmula de V_H-Z-V_L, en donde V_H es una región variable de cadena pesada como se proporciona en la presente, Z es un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (sec. con núm. de ident.: 77), y V_L es una región variable de cadena ligera como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR que comprende la fórmula V_H--Z-V_L comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 %, 80 %, 85 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %,

97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con una secuencia como se proporciona en la siguiente tabla:

Núm. de ident. de Ab	SEC. CON NÚM. DE IDENT.	Secuencia
CD19AB1HL	120	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWMG IIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR HVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQLTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK
CD19AB1LH	121	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIY DASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTF GQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADK SIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSS
CD19AB2HL	124	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR EAVAADWLDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSRFTFGPGTKVDIK
CD19AB2LH	125	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSRFT FGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKD SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREAVAADWLDPWGQGTLVTVSS
CD19AB3LH	133	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIY HTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTF GGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la

secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124. En algunas modalidades, el

dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

95 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133.

En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende cualquier anticuerpo anti-CD19, o un scFv de este, o un fragmento activo de este. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR comprende tafasitamab, loncastuximab, anticuerpo anti-CD19 clon 21D4, 21D4a, 47G4, FMC63, SJ25C1, inebilizumab, blinatumomab, coltuximabravtansina, MOR208, MEDI-551, denintuzumabmafodotin, taplitumomabpaptox, XmAb 5871, MDX-1342 o AFM11. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno del CAR es un anticuerpo, o un scFv de este, o un fragmento activo de este, como se proporciona en la patente de los EE. UU. núm. de serie 8.097.703B2, patente de los EE. UU. núm. de serie 10.287.350B2, patente de los EE. UU. núm. de serie 11.236.161B2, publicación de patente de los EE. UU. núm. 2022/0153838A1, y publicación de patente de los EE. UU. núm. 2022/0204619A1; cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el CAR comprende también el dominio 4-1BB.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a una secuencia como se proporciona en la siguiente tabla:

Núm. de ident. de CAR	SEC. CON NÚM. DE IDENT.	Secuencia
CD19AB1HL	126	MALPVTALLLPLALLLHAARPGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKG SGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTIS ADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI SSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIKSGLDFVPVFLPAKPTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD19AB1HL	138	GSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGL EWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTA MYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQ LTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYT FGQGTKLEIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN HRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
CD19AB1HL	139	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEW MGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQLT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFG QGTKLEIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR NKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
CD19AB1LH	127	MALPVTALLLPLALLLHAARPGSAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASD TAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQGTLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD19AB1LH	140	GSAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGES

		LKISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSF QGQVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFW GQGTLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN HRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
CD19AB1LH	141	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSY PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGESLK ISCKGSGYSFSSSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDSDTRYSPSFQG QVTISADKSIRTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVTMIWGVIIDFWGQ GTLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR NKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
CD19AB2HL	128	MALPVTALLLPLALLLHAARPGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKD SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREAVAADWLDPWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSRFTFGPGTKVDIKSGLDFVPVFLPAKPTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CD19AB2HL	142	GSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREAVAADWLDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSRFTF GPGTKVDIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNH RNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
CD19AB2HL	143	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAREAVAADWLDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSRFTFGP GTKVDIKSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
CD19AB2LH	129	MALPVTALLLPLALLLHAARPGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSRFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGTTNYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAREAVAADWLDPWGQGTLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

CD19AB2LH	144	GSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSRFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQQ FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREAVAADWLDPWG QGTLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNH RNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
CD19AB2LH	145	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SRFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKDSGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTTNYAQQFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREAVAADWLDPWGQG TLVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
CD19AB3	132	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLL IYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLS VTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSSGLDFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 138. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 138. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 138. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 138.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 139. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 139. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 139. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 139.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia

de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 140. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 140. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 140. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 140.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 141. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 141. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 141. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 141.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 128. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 128. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 128. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 128.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 142. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 142. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 142. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 142.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 144. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia

de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 144. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 144. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 144.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145.

En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 132. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 132. En algunas modalidades, el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98 % idéntica a la secuencia

de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 132. En algunas modalidades, el CAR comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 132.

Los CAR anteriores son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. Los CAR adicionales que están dentro del alcance de la presente descripción incluyen, por ejemplo, los descritos en las publicaciones de patente internacionales WO 2023/114884, WO 2023/154858, y WO 2024/026284; patente de los EE. UU. 11.767.366; y las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. 2023/0279363, 2023/0293688, y 2024/0059744, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada comprende además una molécula de ácido nucleico heteróloga que codifica una carga de interés. La molécula de ácido nucleico puede ser útil para modular la expresión de un gen diana. En algunas modalidades, la carga puede usarse para modular la actividad de una célula o expresar una proteína que se transporta a la superficie de la célula diana. Por lo tanto, en algunas modalidades, el ácido nucleico puede comprender un ARNip o un ARNhc. El ácido nucleico también puede codificar una carga de interés. Por lo tanto, en algunas modalidades, la carga de interés puede comprender un polipéptido o porción de este, una proteína o porción de esta, un receptor de antígeno

quimérico o porción de este, o un antígeno tumoral o una porción de este. En algunas modalidades, la carga de interés es un anticuerpo que se produce por el virus, que después puede secretarse por la célula que se infecta con el virus. El término "proteína" puede referirse a cualquier polipéptido que porte una función nativa en un entorno celular. Por lo tanto, en algunas modalidades, la proteína codificada por la carga de ácido nucleico de interés puede comprender una enzima, un receptor nuclear, un transportador, una proteína ribosómica, una proteína unida a membrana, una proteína citoplásmica, un receptor acoplado a proteína G, un canal iónico accionado por voltaje, una proteína secretora, una proteína mitocondria, una citoquina, un receptor de antígeno quimérico, un antígeno tumoral, o una porción o especie quimérica de estos.

En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada es un lentivirus. En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada es un vector lentiviral no integrador (NILV, por sus siglas en inglés). Los constructos NILV son conocidos en la técnica y cualquier constructo de este tipo está dentro del alcance de la presente descripción. En algunas modalidades, el NILV contiene mutaciones en la enzima viral responsable de la integración del genoma viral en los cromosomas del huésped haciendo que la actividad de integración de la enzima sea drásticamente reducida o no operable. En algunas modalidades, el NILV

contiene mutaciones o deleción de los sitios de unión (att) en el extremo de los 5'-LTR y 3'LTR para evitar la unión de la integrasa viral a los sitios att. En algunas modalidades, el NILV contiene tanto mutaciones en la integrasa viral como mutaciones en o deleción de los sitios att.

En algunas modalidades, la integrasa viral es del VIH-1. En algunas modalidades, la integrasa viral del VIH-1 contiene una mutación en D64, D116, E152, o cualquier combinación de estas que da como resultado una integrasa del VIH-1 catalíticamente inactiva. En algunas modalidades, la integrasa del VIH-1 comprende una mutación seleccionada de H12A, N120L, Q148A, Q168L, F185A, W235E, K264R, K266R, K273R, o cualquier combinación de estas, que da como resultado una integrasa del VIH-1 disminuida.

En algunas modalidades, el NILV es como se describe en Gallinaro, Alessandra et al. “Integrase Defective Lentiviral Vector as a Vaccine Platform for Delivering Influenza Antigens”. Frontiers in immunology vol. 9 171. 5 de febrero de 2018, doi:10.3389/fimmu.2018.00171; Hu, Junhui et al. “A Non-integrating Lentiviral Approach Overcomes Cas9-Induced Immune Rejection to Establish an Immunocompetent Metastatic Renal Cancer Model.” Molecular therapy. Methods & clinical development vol. 9 203-210. 23 de febrero de 2018, doi:10.1016/j.omtm.2018.02.009; Lu, Baisong et al. “Delivering SaCas9 mRNA by lentivirus-like bionanoparticles

for transient expression and efficient genome editing." Nucleic acids research vol. 47,8 (2019): e44. doi:10.1093/nar/gkz093; Wang, Yan et al. "Generation of a caged lentiviral vector through an unnatural amino acid for photo-switchable transduction." Nucleic acids research vol. 47,19 (2019): e114. doi:10.1093/nar/gkz659; Wanisch, Klaus, y Rafael J Yáñez-Muñoz. "Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age." Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy vol. 17,8 (2009): 1316-32. doi:10.1038/mt.2009.122; Luis, Apolonia. "The Old and the New: Prospects for Non-Integrating Lentiviral Vector Technology." Viruses vol. 12,10 1103. 29 de setiembre de 2020, doi:10.3390/v12101103; Chen, Yanhao et al. "A Self-restricted CRISPR System to Reduce Off-target Effects." Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy vol. 24,9 (2016): 1508-10. doi:10.1038/mt.2016.172; y Chen, Feng et al. "Episomal lentiviral vectors confer erythropoietin expression in dividing cells." Plasmid vol. 90 (2017): 15-19. doi:10.1016/j.plasmid.2017.02.001; cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Sin limitarse a ninguna teoría particular, la partícula viral que comprende la proteína VSV-G mutante u otra glicoproteína viral como se proporciona en la presente que comprende una entidad de direccionamiento puede usarse

para expresar la molécula heteróloga de interés en la célula diana. Por lo tanto, por ejemplo, el CAR puede expresarse en una célula T que es dirigida por una partícula viral pseudotipificada con una proteína VSV-G como se proporciona en la presente. Cuando la célula T es la diana prevista, la partícula viral puede comprender una entidad de direccionamiento que se une a una diana en la superficie de una célula T, tal como, pero no se limita a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 o CD8. En algunas modalidades, la diana es CD2. En algunas modalidades, la diana es CD3. En algunas modalidades, la diana es CD4. En algunas modalidades, la diana es CD5. En algunas modalidades, la diana es CD6. En algunas modalidades, la diana es CD7. En algunas modalidades, la diana es CD8.

También se proporcionan en la presente partículas virales que comprenden una entidad de direccionamiento que se une a CD7 o CD8, o una composición farmacéutica que comprende la misma. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una entidad de direccionamiento que se une a CD7. En algunas modalidades, la partícula viral comprende una entidad de direccionamiento que se une a CD7.

En algunas modalidades, la partícula viral que comprende una entidad de direccionamiento que se une a CD7 o CD8 es una partícula viral pseudotipificada. La partícula viral puede pseudotipificarse con una glicoproteína viral, tal como, pero no se limitan a, las descritas en la presente. En algunas modalidades, la partícula viral está

pseudotipificada con una proteína VSV-G o mutante de esta, que incluyen, pero no se limitan a, las proporcionadas en la presente. La entidad de direccionamiento puede ser cualquier anticuerpo o aglutinante que se une a CD7 o CD8. En la presente se proporcionan ejemplos no limitantes.

Además de ser pseudotipificada, las partículas virales que comprenden una entidad de direccionamiento que se une a CD7 o CD8 pueden comprender una molécula de ácido nucleico heteróloga que codifica una molécula de interés. Esta puede ser, p. ej., un ARNip, un ARNhc, un ARN no codificante (p. ej., un ARN guía para un sistema CRISPR), un péptido, un polipéptido, una proteína, una carga útil viral, un genoma viral, o una combinación de estos. En algunas modalidades, la molécula heteróloga de interés es un receptor de antígeno quimérico ("CAR").

En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada es un lentivirus recombinante. En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada recombinante es competente para replicación. En algunas modalidades, la partícula viral pseudotipificada recombinante es incompetente para replicación.

En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquier composición, partícula o componente proporcionado en la presente, tal como partículas virales pseudotipificadas de envoltura o vectores como se proporciona en la presente,

es decir, una partícula que comprende una proteína mutante VSV-G proporcionada en la presente u otra glicoproteína viral, o partículas que comprenden una entidad de direccionamiento y/o una molécula de ácido nucleico heteróloga como se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para suministrar una carga de interés a una célula. En algunas modalidades, los métodos comprenden poner en contacto la célula con las partículas pseudotipificadas de tipo viral o vectores virales como se proporciona en la presente, o una composición farmacéutica que comprende las mismas.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para suministrar una carga de interés a una célula en un sujeto. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al sujeto las partículas pseudotipificadas de tipo viral o vectores virales como se proporciona en la presente, o una composición farmacéutica que comprende las mismas. En algunas modalidades, la partícula de tipo viral o vector viral es un NILV como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la carga es un receptor de antígeno quimérico o como se proporciona de cualquier otra manera en la presente.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para suministrar un receptor de antígeno quimérico a una célula T en un sujeto. En algunas modalidades, los métodos que comprenden administrar al sujeto las partículas

pseudotipificadas de tipo viral o vectores virales como se proporciona en la presente, o una composición farmacéutica que comprende las mismas, en donde la partícula pseudotipificada de tipo viral o vector viral comprende una molécula de ácido nucleico heteróloga que codifica el receptor de antígeno quimérico. En algunas modalidades, la partícula de tipo viral o vector viral es un NILV como se proporciona en la presente.

También se proporcionan en la presente moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína VSV-G mutante como se proporciona en la presente.

También se proporcionan en la presente moléculas de ácido nucleico que codifican una entidad de direccionamiento, tales como las proporcionadas en la presente.

También se proporcionan métodos para elaborar las partículas de tipo viral o vectores. En algunas modalidades, los métodos comprenden la elaboración de partículas de tipo viral o vectores que comprenden una proteína VSV-G mutante u otra glicoproteína viral. En algunas modalidades, los métodos comprenden transfectar o transducir una línea celular de empaquetamiento con las moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína VSV-G mutante u otra glicoproteína viral como se proporciona en la presente en condiciones suficientes para producir las partículas pseudotipificadas de tipo viral o vectores

virales. En algunas modalidades, los métodos comprenden transfectar o transducir una línea celular de empaquetamiento con la pluralidad de moléculas de ácido nucleico proporcionadas en la presente en condiciones suficientes para producir las partículas pseudotipificadas de tipo viral o vectores virales y opcionalmente con una entidad de direccionamiento, tal como una que se une a un antígeno diana, tal como las proporcionadas en la presente. En algunas modalidades, la partícula de tipo viral o vector viral es un NILV como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento se une a CD7 o CD8. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento comprende una secuencia que se une a CD7 o CD8, tal como las proporcionadas en la presente. En algunas modalidades, los métodos comprenden además aislar la partícula pseudotipificada de tipo viral o vector viral. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico también comprenden una molécula de ácido nucleico que codifica una entidad de direccionamiento y/o una carga que se suministrará por el vector viral que se produce.

En consecuencia, en algunas modalidades, se proporcionan células que comprenden moléculas de ácido nucleico heterólogas que codifican los componentes para producir el virus. Las líneas celulares de empaquetamiento se conocen en la técnica y pueden modificarse con las

moléculas de interés para producir la partícula viral de interés.

Por ejemplo, se proporciona una célula o población de células que comprende una o más moléculas de ácido nucleico heterólogas que codifican una entidad de direccionamiento y/o una glicoproteína viral. En algunas modalidades, la célula comprende moléculas de ácido nucleico heterólogas que codifican una entidad de direccionamiento y una glicoproteína viral. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico heterólogas comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica una entidad de direccionamiento que se une a CD7 o CD8. En algunas modalidades, la entidad de direccionamiento que está codificada comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, la glicoproteína viral codificada es cualquier glicoproteína viral que pueda funcionar como una proteína fusogénica para facilitar la entrada de la partícula viral en una célula que expresa CD7 o CD8. En algunas modalidades, la glicoproteína viral es una proteína VSV-G mutante o silvestre, tal como las proporcionadas en la presente. Otras glicoproteínas virales que pueden codificarse también se describen en la presente y pueden usarse.

Las partículas virales proporcionadas en la presente pueden producirse o elaborarse, por ejemplo, mediante el cultivo de la célula en condiciones suficientes

para elaborar la partícula viral. En algunas modalidades, la célula es lo que se denomina una línea celular de empaquetamiento que proporciona componentes del virus para producir la partícula viral. Estos pueden ser componentes virales estructurales o no estructurales o proteínas.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar el cáncer en un sujeto. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al sujeto las partículas pseudotipificadas de tipo viral o vectores virales como se proporciona en la presente, o una composición farmacéutica que comprende las mismas, en donde la partícula pseudotipificada de tipo viral o vector viral comprende una molécula de ácido nucleico heteróloga que codifica el receptor de antígeno quimérico. En algunas modalidades, la partícula de tipo viral o vector viral es un NILV como se proporciona en la presente.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados incluyen, pero no se limitan a, métodos para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto la(s) partícula(s) viral(es) proporcionadas en la presente para tratar la enfermedad.

En ciertas modalidades, la enfermedad es un cáncer. Además, las composiciones proporcionadas en la presente pueden usarse en métodos para el tratamiento de

cualquier afección relacionada con un cáncer, tal como una respuesta inmunitaria mediada por células contra una(s) célula(s) tumoral(es), donde es deseable tratar o aliviar la enfermedad. Los tipos de cánceres a tratar incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, blastoma, sarcoma, ciertas leucemias o neoplasias linfoides, tumores benignos y malignos, neoplasias malignas, p. ej., sarcomas, carcinomas y melanomas. Otros cánceres ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer cerebral, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, y lo similar. En algunas modalidades, el cáncer es el cáncer es carcinoma, blastoma, sarcoma, leucemia, neoplasias malignas linfoides, tumores benignos, tumores malignos, sarcoma, carcinoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer relacionado con células B o cáncer relacionado con células T. Los cánceres pueden ser tumores no sólidos (tales como tumores hematológicos) o tumores sólidos. También se incluyen los tumores/cánceres en adultos y los tumores/cánceres pediátricos. En una modalidad, el cáncer es un tumor hematológico. En una

modalidad, el cáncer es un carcinoma. En una modalidad, el cáncer es un sarcoma. En una modalidad, el cáncer es una leucemia. En una modalidad, el cáncer es un tumor sólido.

Los tumores sólidos son masas anormales de tejido que generalmente no contienen quistes ni áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos o malignos. Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman (tales como sarcomas, carcinomas y linfomas). Los ejemplos de tumores sólidos, tales como sarcomas y carcinomas, incluyen fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, neoplasia linfoide, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cánceres de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, feocromocitomas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, seminoma, carcinoma de vejiga, melanoma, tumores del SNC (tal como un glioma (tal como el glioma del tronco encefálico y los gliomas mixtos),

glioblastoma (también conocido como glioblastoma multiforme), astrocitoma, linfoma del SNC, germinoma, meduloblastoma, schwannoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neurinoma acústico, oligodendroglioma, menangioma, neuroblastoma, retinoblastoma y metástasis cerebrales).

Los carcinomas que pueden ser susceptibles de terapia por medio de los métodos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, carcinoma esofágico, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales (una forma de cáncer de piel), carcinoma de células escamosas (varios tejidos), carcinoma de vejiga, incluido el carcinoma de células transicionales (una neoplasia maligna de la vejiga), carcinoma broncogénico, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, carcinoma de pulmón, incluido el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células no pequeñas del pulmón, carcinoma adrenocortical, carcinoma de tiroides, carcinoma pancreático, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma de células renales, carcinoma ductal in situ o carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, carcinoma cervical, carcinoma

uterino, carcinoma testicular, carcinoma osteogénico, carcinoma epitelial y carcinoma nasofaríngeo.

En ciertas modalidades ilustrativas, las composiciones proporcionadas en la presente pueden usarse en métodos para tratar un mieloma, o una afección relacionada con el mieloma. Los ejemplos de mieloma o afecciones relacionadas con esta incluyen, sin limitación, mieloma de cadena ligera, mieloma no secretor, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), plasmocitoma (p. ej., solitario, solitario múltiple, plasmocitoma extramedular), amiloidosis y mieloma múltiple. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el mieloma múltiple. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma refractario. En algunas modalidades, el mieloma múltiple es mieloma recidivante.

En ciertas modalidades ilustrativas, las células inmunitarias modificadas in vivo producidas usando las composiciones proporcionadas en la presente se usan para tratar un melanoma, o una afección relacionada con el melanoma. Los ejemplos de melanoma o afecciones relacionadas con esta incluyen, sin limitación, melanoma de propagación superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico o melanoma de la piel (p. ej., melanoma cutáneo, ocular, de vulva, de vagina y de recto). En algunas modalidades, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas

modalidades, el melanoma es melanoma refractario. En algunas modalidades, el melanoma es melanoma recidivante.

En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente se usan para tratar un sarcoma, o una afección relacionada con el sarcoma. Los ejemplos de sarcoma o afecciones relacionadas con este incluyen, sin limitación, angiosarcoma, condrosarcoma, cordoma, endoteliosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, mixosarcoma, sarcoma osteogénico, osteosarcoma, sarcoma pleomórfico, rabdomiosarcoma, sinovioma, sarcoma sinovial y otros sarcomas de tejidos blandos. En algunas modalidades, el sarcoma es sarcoma sinovial. En algunas modalidades, el sarcoma es liposarcoma, tal como liposarcoma mixoide/de células redondas, liposarcoma diferenciado/desdiferenciado o liposarcoma pleomórfico. En algunas modalidades, el sarcoma es liposarcoma mixoide/de células redondas. En algunas modalidades, el sarcoma es sarcoma refractario. En algunas modalidades, el sarcoma es sarcoma recidivante.

En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado con un agente terapéutico dirigido a la enfermedad o afección, p. ej., el tumor, antes de la administración de la composición. En algunos aspectos, el sujeto es

refractario o no responde al otro agente terapéutico. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad persistente o recidivante, p. ej., después del tratamiento con otra intervención terapéutica, que incluyen quimioterapia, radiación y/o trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), p. ej., HSCT alogénico. En algunas modalidades, la administración trata efectivamente al sujeto a pesar de que el sujeto se ha vuelto resistente a otra terapia.

En algunas modalidades, el sujeto es sensible al otro agente terapéutico, y el tratamiento con el agente terapéutico reduce la carga de enfermedad. En algunos aspectos, el sujeto es inicialmente sensible al agente terapéutico, pero exhibe una recaída de la enfermedad o afección a lo largo del tiempo. En algunas modalidades, el sujeto no ha recaído. En algunas de tales modalidades, se determina que el sujeto está en riesgo de recaída, tal como con un alto riesgo de recaída, y por lo tanto la composición se administra profilácticamente, p. ej., para reducir la probabilidad o prevenir la recaída. En algunos aspectos, el sujeto no ha recibido tratamiento previo con otro agente terapéutico.

La administración de las composiciones puede llevarse a cabo de cualquier manera conveniente conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse a un sujeto mediante

inhalación de aerosol, inyección, ingestión, transfusión, implantación o trasplante. Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse a un paciente por vía transarterial, subcutánea, intradérmica, intratumoral, intranodal, intramedular, intramuscular, mediante inyección intravenosa (i.v.), intraperitonealmente, intranasalmente, intracranealmente o intraósea. En otros casos, las composiciones se inyectan directamente en un sitio de un sitio de enfermedad local en el sujeto, un ganglio linfático, un órgano, un tumor y lo similar.

Para la prevención o tratamiento de la enfermedad, la dosificación adecuada puede depender del tipo de enfermedad a tratar, la gravedad y curso de la enfermedad, si la composición se administra con fines preventivos o terapéuticos, terapia previa, historia clínica del sujeto y respuesta al tratamiento, y la discreción del médico tratante. La composición se administra, en algunas modalidades, adecuadamente al sujeto de una vez o durante una serie de tratamientos.

En algunas modalidades, la composición se administra como parte de un tratamiento combinado, tal como simultánea o secuencialmente con, en cualquier orden, otra intervención terapéutica, tal como un anticuerpo o célula producida o receptor o agente, tal como un agente citotóxico o terapéutico. La(s) composición(es), en algunas modalidades, se coadministra(n) con uno o más agentes

terapéuticos adicionales o en conexión con otra intervención terapéutica, ya sea simultánea o secuencialmente en cualquier orden. En algunos contextos, la composición se coadministra con otra terapia suficientemente cercana en el tiempo de tal manera que la composición potencia el efecto de uno o más agentes terapéuticos adicionales, o viceversa. En algunas modalidades, la composición se administra antes del uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, la composición se administra después del uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes adicionales incluyen una citoquina, tal como IL-2, por ejemplo, para potenciar la persistencia. En algunas modalidades, los métodos comprenden la administración de un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, los métodos no comprenden la administración de un agente quimioterapéutico.

En ciertas modalidades, las composiciones pueden administrarse a un sujeto en combinación con un anticuerpo de punto de control inmunitario (p. ej., un anticuerpo anti-PD1, anti-CTLA-4 o anti-PDL1). Por ejemplo, los vectores virales pueden administrarse en combinación con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido, por ejemplo, a PD-1 (proteína de muerte programada 1). Los ejemplos de anticuerpos anti-PD-1 incluyen, pero no se limitan a, pembrolizumab (KEYTRUDA®, anteriormente lambrolizumab, también conocido como MK-3475) y nivolumab

(BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538, OPDIVO®) o un fragmento de unión a antígeno de este. En ciertas modalidades, las composiciones pueden administrarse en combinación con un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno de este. Los ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 incluyen, pero no se limitan a, BMS-936559, MPDL3280A (TECENTRIQ®, Atezolizumab), y MEDI4736 (Durvalumab, Imfinzi). En ciertas modalidades, la composición puede administrarse en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4 o fragmento de unión a antígeno de este. Un ejemplo de un anticuerpo anti-CTLA-4 incluye, pero no se limita a, Ipilimumab (nombre comercial Yervoy). También pueden usarse otros tipos de moduladores de puntos de control inmunitarios que incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas, ARNip, miARN y sistemas CRISPR. Los moduladores de puntos de control inmunitarios pueden administrarse antes, después o concurrentemente con el vector viral. En ciertas modalidades, el tratamiento combinado que comprende un modulador de punto de control inmunitario puede aumentar la eficacia terapéutica de una terapia que comprende una composición como se proporciona en la presente. El otro agente terapéutico puede administrarse simultáneamente, antes o después de que las composiciones proporcionadas en la presente se administren al sujeto.

En ciertas modalidades, al sujeto se le proporciona un tratamiento secundario. Los tratamientos

secundarios incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia, radiación, cirugía y medicamentos. En algunas modalidades, al sujeto no se le proporciona un tratamiento secundario.

En algunas modalidades, los métodos se realizan sin una etapa de linfodepleción, tal como la administración de ciclofosfamida y/o fludarabina.

En algunas modalidades, al sujeto se le puede suministrar una terapia de acondicionamiento después de la administración de las composiciones para destruir ciertas células inmunitarias que no se transducen con el CAR codificado por las composiciones. Esto puede realizarse incluyendo un marcador de selección que está codificado por la carga de ácido nucleico de interés. En algunas modalidades, la terapia de acondicionamiento comprende administrar una cantidad efectiva de ciclofosfamida al sujeto. En algunas modalidades, la terapia de acondicionamiento comprende administrar una cantidad efectiva de fludarabina al sujeto. En algunas modalidades, la terapia de acondicionamiento comprende administrar una cantidad efectiva de una combinación de ciclofosfamida y fludarabina al sujeto.

En algunas modalidades, un régimen de dosificación específico de la presente descripción incluye una etapa de linfodepleción después de la administración de la composición. En una modalidad ilustrativa, la etapa

de linfodepleción incluye la administración de ciclofosfamida y/o fludarabina.

En algunas modalidades, la etapa de linfodepleción incluye la administración de ciclofosfamida a una dosis de entre aproximadamente 200 mg/m2/día y aproximadamente 2000 mg/m2/día (p. ej., 200 mg/m2/día, 300 mg/m2/día, o 500 mg/m2/día). En una modalidad ilustrativa, la dosis de ciclofosfamida es aproximadamente 300 mg/m2/día. En algunas modalidades, la etapa de linfodepleción incluye la administración de fludarabina a una dosis de entre aproximadamente 20 mg/m2/día y aproximadamente 900 mg/m2/día (p. ej., 20 mg/m2/día, 25 mg/m2/día, 30 mg/m2/día, o 60 mg/m2/día). En una modalidad ilustrativa, la dosis de fludarabina es aproximadamente 30 mg/m2/día.

En algunas modalidades, la etapa de linfodepleción incluye la administración de ciclofosfamida a una dosis de entre aproximadamente 200 mg/m2/día y aproximadamente 2000 mg/m2/día (p. ej., 200 mg/m2/día, 300 mg/m2/día, o 500 mg/m2/día), y fludarabina a una dosis de entre aproximadamente 20 mg/m2/día y aproximadamente 900 mg/m2/día (p. ej., 20 mg/m2/día, 25 mg/m2/día, 30 mg/m2/día, o 60 mg/m2/día). En una modalidad ilustrativa, la etapa de linfodepleción incluye la administración de ciclofosfamida a una dosis de aproximadamente 300 mg/m2/día, y fludarabina a una dosis de aproximadamente 30 mg/m2/día.

En una modalidad ilustrativa, la dosificación de ciclofosfamida es 300 mg/m2/día durante tres días, y la dosificación de fludarabina es 30 mg/m2/día durante tres días.

Se sabe en la técnica que uno de los efectos adversos del uso de células T CAR puede ser el inicio de la activación inmunitaria, conocida como síndrome de liberación de citoquina (CRS, por sus siglas en inglés). El CRS es la activación inmunitaria que resulta en citoquinas inflamatorias elevadas. El CRS es una toxicidad conocida en la diana, cuyo desarrollo probablemente se correlaciona con la eficacia. Las medidas clínicas y de laboratorio varían desde CRS leve (síntomas constitucionales y/o toxicidad orgánica de grado 2) hasta CRS grave (sCRS, por sus siglas en inglés; grado ≥ 3 de toxicidad orgánica, intervención clínica agresiva y/o potencialmente mortal). Las características clínicas incluyen: fiebre alta, malestar general, fatiga, mialgia, náuseas, anorexia, taquicardia/hipotensión, fuga capilar, disfunción cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y coagulación intravascular diseminada. Tras la infusión de células T CAR se han mostrado elevaciones dramáticas de citoquinas, que incluyen interferón-gamma, factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos, IL-10 e IL-6. Una firma de CRS es la elevación de citoquinas, que incluyen IL-6 (elevación grave), IFN-gamma, TNF-alfa (moderada) e IL-2 (leve).

También se ha observado que las elevaciones en los marcadores clínicamente disponibles de inflamación que incluyen ferritina y proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) se correlacionan con el síndrome de CRS. La presencia de CRS generalmente se correlaciona con la expansión y la activación inmunitaria progresiva de las células transferidas adoptivamente. Se ha demostrado que el grado de gravedad del CRS viene dictado por la carga de enfermedad en el momento de la infusión ya que los pacientes con alta carga tumoral experimentan una mayor sCRS.

En consecuencia, en algunas modalidades, los métodos comprenden, siguiendo el diagnóstico de CRS, estrategias de manejo de CRS apropiadas para mitigar los síntomas fisiológicos de la inflamación incontrolada sin amortiguar la eficacia antitumoral de las células generadas in vivo (p. ej., células T CAR). Las estrategias de manejo de CRS son conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden administrarse corticosteroides sistémicos para revertir rápidamente los síntomas de sCRS (p. ej., CRS de grado 3) sin comprometer la respuesta antitumoral inicial.

En algunas modalidades, puede administrarse un anticuerpo anti-IL-6R. Un ejemplo de un anticuerpo anti-IL-6R es el anticuerpo monoclonal tocilizumab aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos, también denominado atlizumab (comercializado como Actemra, o RoActemra). El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal

humanizado contra el receptor de interleucina-6 (IL-6R, por sus siglas en inglés). La administración de tocilizumab ha demostrado una reversión casi inmediata del CRS.

El CRS generalmente se maneja basado en la gravedad del síndrome observado y las intervenciones se adaptan como tal. Las decisiones de manejo del CRS pueden basarse en los signos y síntomas clínicos y la respuesta a las intervenciones, no únicamente en los valores de laboratorio.

Los casos leves a moderados generalmente se tratan con manejo de síntomas con terapia de fluidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihistamínicos según sea necesario para un alivio adecuado de los síntomas. Los casos más graves incluyen pacientes con cualquier grado de inestabilidad hemodinámica; con cualquier inestabilidad hemodinámica, se recomienda la administración de tocilizumab. El manejo de primera línea del CRS puede ser tocilizumab, en algunas modalidades, a la dosis etiquetada de 8 mg/kg IV durante 60 minutos (que no exceda de 800 mg/dosis); tocilizumab puede repetirse Q8 horas. Si la respuesta es subóptima a la primera dosis de tocilizumab, pueden considerarse dosis adicionales de tocilizumab. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con terapia con corticosteroides. Los pacientes con síntomas de CRS continuos o progresivos, mejoría clínica inadecuada en 12-18 horas o mala respuesta al tocilizumab, pueden tratarse con terapia de alta dosis de corticosteroides, generalmente

hidrocortisona 100 mg IV o metilprednisolona 1-2 mg/kg. En pacientes con inestabilidad hemodinámica más grave o síntomas respiratorios más graves, a los pacientes se les puede suministrar terapia con corticosteroides en dosis altas al inicio del curso del CRS. La guía de manejo del CRS puede basarse en estándares publicados (Lee et al. (2019) Biol Blood Marrow Transplant, doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758; Neelapu et al. (2018) Nat Rev Clin Oncology, 15:47; Teachey et al. (2016) Cancer Discov, 6(6):664-679).

Se han observado características consistentes con el síndrome de activación de macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés) o la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con terapia CAR-T (Henter, 2007), coincidentes con manifestaciones clínicas del CRS. El MAS parece ser una reacción a la activación inmunitaria que se produce a partir del CRS, y por lo tanto debe considerarse una manifestación del CRS. El MAS es similar al HLH (también una reacción a la estimulación inmunitaria). El síndrome clínico del MAS se caracteriza por fiebre no remitente de alto grado, citopenias que afectan al menos a dos de tres linajes, y hepatoesplenomegalia. Se asocia con ferritina sérica alta, receptor soluble de interleucina-2, y triglicéridos, y una disminución de la actividad asesina natural (NK, por sus siglas en inglés) circulante.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, los métodos que comprenden administrar al sujeto cualquiera de las composiciones, tales como la(s) partícula(s) viral(es), proporcionada(s) en la presente.

Las composiciones descritas en la presente pueden comprender una composición farmacéutica, y por ejemplo incluyen un portador farmacéuticamente aceptable y/o una formulación farmacéutica.

El término "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación que está en tal forma como para permitir que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en este sea efectiva, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la formulación. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto de un ingrediente activo, que no es tóxico para un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, un regulador, excipiente, estabilizador o conservante. En algunos aspectos, la elección del portador está determinada en parte por la célula particular y/o por el método de administración. En consecuencia, hay una variedad de formulaciones adecuadas. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener conservantes. Los conservantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y

cloruro de benzalconio. En algunos aspectos, se usa una mezcla de dos o más conservantes. El conservante o mezclas de este están presentes típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición total. Los portadores se describen, p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). Los portadores farmacéuticamente aceptables generalmente no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen, pero no se limitan a: reguladores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos metálicos (p.

ej., complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como polietilenglicol (PEG, por sus siglas en inglés).

Los agentes reguladores en algunos aspectos se incluyen en las composiciones. Los agentes reguladores adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato potásico, y diversos otros ácidos y sales. En algunos aspectos, se usa una mezcla de dos o más agentes reguladores. El agente regulador o mezclas de este están presentes típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 4 % en peso de la composición total. Se conocen métodos para preparar composiciones farmacéuticas administrables. Los métodos ilustrativos se describen con más detalle en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (1 de mayo de 2005).

Las formulaciones pueden incluir soluciones acuosas. La formulación o composición también puede contener más de un ingrediente activo útil para la indicación, enfermedad o afección particular que se está tratando con la composición, preferentemente aquellas con actividades complementarias a la composición, donde las actividades respectivas no se afectan adversamente entre sí. Tales ingredientes activos están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son efectivas para el fin previsto. Por lo tanto, en algunas modalidades, la composición farmacéutica incluye además otros agentes

o fármacos farmacéuticamente activos, tales como agentes quimioterapéuticos, p. ej., asparaginasa, busulfán, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, doxorrubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, paclitaxel, rituximab, vinblastina y/o vincristina. La composición farmacéutica en algunas modalidades contiene la composición en cantidades efectivas para tratar o prevenir la enfermedad o afección, tal como una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva. La eficacia terapéutica o profiláctica en algunas modalidades se monitoriza mediante la evaluación periódica de los sujetos tratados. La dosificación deseada puede suministrarse mediante una sola administración en bolo de la composición, mediante múltiples administraciones en bolo de la composición, o mediante administración continua por infusión de la composición. En algunas modalidades, la composición farmacéutica no incluye un quimioterapéutico.

Las formulaciones incluyen aquellas para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o supositorio. En algunas modalidades, la composición se administra parenteralmente. El término “parenteral”, como se usa en la presente, incluye administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal e intraperitoneal. En algunas modalidades, la composición se administra al sujeto usando suministro

sistémico periférico por inyección intravenosa, intraperitoneal o subcutánea. Las composiciones en algunas modalidades se proporcionan como preparaciones líquidas estériles, p. ej., soluciones acuosas isotónicas, suspensiones, emulsiones, dispersiones o composiciones viscosas, que en algunos aspectos pueden regularse a un pH seleccionado. Las preparaciones líquidas son normalmente más fáciles de preparar que los geles, otras composiciones viscosas y composiciones sólidas. Adicionalmente, las composiciones líquidas son algo más convenientes de administrar, especialmente por inyección. Las composiciones viscosas, por otro lado, pueden formularse dentro del rango de viscosidad apropiado para proporcionar periodos de contacto más largos con tejidos específicos. Las composiciones líquidas o viscosas pueden comprender portadores, que pueden ser un disolvente o medio dispersante que contiene, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina regulada con fosfato, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de estos.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando la composición en un disolvente, tal como en mezcla con un portador, diluyente o excipiente adecuado tal como agua estéril, solución salina fisiológica, glucosa, dextrosa, o lo similar. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares tales

como agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes (p. ej., metilcelulosa), agentes reguladores del pH, aditivos gelificantes o potenciadores de la viscosidad, conservantes, agentes saborizantes y/o colorantes, dependiendo de la vía de administración y de la preparación deseada. En algunos aspectos pueden consultarse textos normalizados para preparar preparaciones adecuadas.

Pueden añadirse diversos aditivos que mejoran la estabilidad y esterilidad de las composiciones, que incluyen conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y reguladores. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formulaciones que se usarán para la administración in vivo son generalmente estériles. La esterilidad puede lograrse fácilmente, p. ej., mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

Las modalidades proporcionadas en la presente pueden usarse para muchos fines, ya que un virus pseudotipificado capaz de fusionarse con una célula diana puede usarse para suministrar un gen u otra secuencia heteróloga de interés.

Modalidades enumeradas

En algunas modalidades, se proporcionan las siguientes modalidades:

1. Un polipéptido VSV-G variante que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354 o una combinación de estas, de la sec. con núm. de ident.: 2, siempre que la mutación no sea una mutación I182E, una mutación I182A, o una mutación I182D
2. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 1, en donde la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 2 comprende una sustitución por un aminoácido cargado.
3. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 2, en donde el aminoácido cargado corresponde a la posición de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 o la sec. con núm. de ident.: 2.

4. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la sustitución del aminoácido cargado es D, E, K, o R.
5. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición H8 es H8D, H8E, H8K, o H8R.
6. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición N9 es N9D, N9E, N9K, o N9R.
7. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición Q10 es Q10D, o Q10E.
8. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición K47 es K47D o K47E.
9. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición K50 es K50D o K50E.
10. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a

un aminoácido cargado en la posición A51 es A51D, A51E, A51K, o A51R.

11. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición S179 es S179D, S179E, S179K, o S179R.
12. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición N180 es N180D, N180E, o N180K.
13. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición I182 es I182D, I182K, o I182R.
14. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición S183 es S183D, S183E, S183K, o S183R.
15. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición M184 es M184D, M184E, M184K, o M184R.
16. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición Y209 es Y209D, Y209E, Y209K, o Y209R.

17. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición I347 es I347D, I347E, I347K, o I347R.
18. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición T350 es T350D T350E T350K, o T350R.
19. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición T352 es T352D T352E T352K o T352R.
20. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición E353 es E353K o E353R.
21. El polipéptido VSV-G variante de las modalidades 2 o 3, en donde la mutación a un aminoácido cargado en la posición R354 es R354D o R354E.
22. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 1, en donde la mutación es una sustitución por una alanina (A), glicina (G), glutamina (Q), o una combinación de estas.
23. Un polipéptido VSV-G variante que comprende una secuencia de aminoácidos variante de la

sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 3, sec. con núm. de ident.: 4, o sec. con núm. de ident.: 5.

24: El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 23, en donde el polipéptido VSV-G variante comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 3.

25. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 23, en donde el polipéptido VSV-G variante comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 4.

26. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 23, en donde el polipéptido VSV-G variante comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 5.

27. El polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 23-26, en donde la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas comprende una sustitución por un aminoácido cargado seleccionado de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354.

28. Un polipéptido VSV-G variante que comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o una

combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 22 o sec. con núm. de ident.: 23.

29. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 28, en donde el polipéptido VSV-G variante comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 22.

30. El polipéptido VSV-G variante de la modalidad 28, en donde el polipéptido VSV-G variante comprende una variante de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 183, 184, 209, 347, 350, 353, 354, o una combinación de estas de la sec. con núm. de ident.: 23.

31. El polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 28-30, en donde la mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o una combinación de estas comprende una sustitución por un

aminoácido cargado seleccionado de H8, N9, Q10, K47, K50, A51, S179, N180, S183, M184, Y209, I347, T350, E353, o R354.

32. El polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 28-31, en donde la variante de la secuencia de aminoácidos tiene al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2, que comprende una mutación que corresponde a una mutación en la posición 8, 9, 10, 47, 50, 51, 179, 180, 182, 183, 184, 209, 347, 350, 352, 353, 354, o cualquier combinación de estas en comparación con la sec. con núm. de ident.: 2.

33. Una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 1-30.

34. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la modalidad 33.

35. Un plásmido que comprende la molécula de ácido nucleico de la modalidad 33.

36. Una partícula viral que comprende el polipéptido de una cualquiera de las modalidades 1-32.

37. La partícula viral de la modalidad 36, que comprende además una entidad de direccionamiento.

38. La partícula viral de las modalidades 36 o 37, en donde la partícula viral es un lentivirus pseudotipificado.

39. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-38, en donde la partícula viral comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga de interés.

40. La partícula viral de la modalidad 39, en donde la molécula heteróloga de interés es un ARNip, un ARNhc, un ARN no codificante (p. ej., un ARN guía para un sistema CRISPR), un péptido, un polipéptido, una proteína, una carga útil viral, un genoma viral, o una combinación de estos.

41. La partícula viral de las modalidades 39 o 40, en donde la molécula heteróloga de interés es un receptor de antígeno quimérico ("CAR").

42. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-41, en donde la entidad de direccionamiento se une a una célula inmunitaria, tal como una célula T, una célula B; célula NK, célula dendrítica, neutrófilos,

macrófagos, una célula cancerosa; o, por ejemplo, célula T CD3+; célula T CD4+; célula T CD7+, célula T CD8+; célula CD19+B; célula cancerosa CD19+; célula B CD20+; “célula cancerosa CD20+, célula epitelial pulmonar CD30+; célula madre hematopoyética CD34+; célula endotelial CD105+; célula madre hematopoyética CD105+; célula madre hematopoyética CD117+; célula cancerosa CD133+; célula cancerosa EpCAM+; neurona GluA2+; neurona GluA4+; célula madre hematopoyética; hepatocito; célula cancerosa Her2/Neu+; célula destructora natural NKG2D+; astrocito SLC1A3+; adipocitos SLC7A10+.

43. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 37-43, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD7, CD8, cKit (CD117), CD4, CD3, CD5, CD6, CD2, TCR alfa, TCR beta, TCR gamma, TCR delta, CD10, CD34, CD110, CD33, CD14, CD68, CCR7, CD62L, CD25, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, o CXCR3, un epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemia aguda o linfoma pero no en progenitores hematopoyéticos; un epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos; una proteína de anclaje a

quinasa 4 (AKAP-4); adrenoceptor beta 3 (ADRB3, por sus siglas en inglés); AFP; quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); receptor de andrógeno; receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); autoanticuerpo contra la desmogleína 1 (Dsgl); autoanticuerpo contra la desmogleína 3 (Dsg3); B7H3 (CD276); biotina; antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); BST1/CD157; antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); anhidrasa carbónica IX (CA1X, por sus siglas en inglés); antígeno carcinoembrionario (CEA); factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos); CCR4; CD5; CD19; CD20; CD22; CD24; CD30; CD32 (FCGR2A); CD33; CD34; CD38; CD44v6; CD72; CD79a; CD79b; CD97; CD99; CD123; CD171; CD179a; CD179b-IGLl1; CD200R; CD276/B7H3; miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); CDH1-CD324; CDH6; CDH17; CDH19; marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); claudina 6 (CLDN6); claudinal8.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2);

CMV pp65; etiqueta del epítopo C-MYC; cripto; CS1 (también denominado subconjunto 1 de CD2 o CRACC o SLAMF7 o CD319 o 19A24); CSF2RA (GM-CSFR-alfa); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); ciclina Bl; citocromo P450 IB 1 (CYPlB 1); DLL3; EBV-EBNA3c; receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2) que contiene el módulo EGF-bke; factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); ERG; gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés); FITC; tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3); Receptor de folato alfa (FRa o FR1); receptor beta de folato (FRb); receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR, por

sus siglas en inglés); antígeno 1 relacionado con Fos; fucosil-GMl; receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D, por sus siglas en inglés); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); GAD; ganglιósido G2 (GD2); ganglιósido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(l-4)bDGlcp(l-l)Cer); ganglιósido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(l- 4)bDGlcp(l-l)Cer); GD3; GFRalfa4; glicoproteína 100 (gplOO); glipicano-3 (GPC3); receptor de la hormona gonadotropina (CGHR o GR); GpA33; GpNMB; GPRC5D; guanilil ciclasa C (GCC); proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); glicoproteína de la envoltura del H1V1; HLA; HLA-DOA; HLA-A; HLA-A2; HLA-B; HLA-C; HLA-DM; HLA-DOB; HLA-DP; HLA-DQ; HLA-DR; HLA-G; HTLVl-Tax; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); IgE; IL13Ra2; ILl lRa; polipéptido 1 similar a inmunoglobulina

lambda (IGLL1, por sus siglas en inglés); hemaglutinina (HA) de la influenza A; receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I); receptor alfa de interleucina 11 (IL-llRa); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); carboxil esterasa intestinal; KIT (CD117); KSHV K8.1; KSHV-gH; LAMP1; leguminoso; miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); receptor de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés); antígeno Lewis(Y); Lews Ag; Livl; locus K 9 (LY6K); canal de cloruro de baja conductancia; complejo de antígeno linfocitario 6; antígeno linfocitario 75 (LY75); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); antígeno 1 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-1); antígeno 2 de cáncer testicular

asociado a melanoma (MAD-CT-2); inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); mesotelina; MPL; mucina 1 asociada a la superficie celular (MUC1); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); nectina-4; molécula de adhesión de células neuronales (NCAM, por sus siglas en inglés); NKG2D; NYBR1; ganglиósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de grupo de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); P53 mutante; proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); panexina 3 (PANX3); PDL1; P-glicoproteína; placenta específica 1 (PLAC1); receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); ácido polisiálico; proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); prostasa; antígeno tumoral del carcinoma de próstata-1 (PCT A-l o Galectina 8); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, por sus siglas en inglés); Fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus

siglas en inglés); prosteína; proteasa serina 21 (testsina o PRSS21); subunidad Beta Tipo 9 del Proteasoma (Prosoma Macrodolor) (LMP2); PTK7; Ras G12V; miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); mutante (Ras) de sarcoma de rata; receptor de productos finales de cationes de glicación avanzada (RAGE-1); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); receptor de tirosina-proteína quinasa ERBB2 o Her-22/neu; ubicuo renal 1 (RU1); ubicuo renal 2 (RU2); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2); molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); SLAMF4; SLAMF6; Slea (CA19.9 o antígeno Sialyl Lewis); proteína espermática 17 (SPA17); antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4, por sus siglas en inglés); STEAP1; survivina; sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); cadena TCR-beta1; cadena TCR-beta2; cadena TCR-delta; cadena TCR-gamma; TCRgamma-delta; telomerasa;

TGFbetaR2; el antígeno reconocido por el anticuerpo TNT; receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); Timl-/HVCR1; factor tisular 1 (TF1, por sus siglas en inglés); Tn ag; antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)); maduración de células B del miembro de la familia del receptor TNF (BCMA, por sus siglas en inglés); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); proteasa transmembrana; TROP2; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); proteína tumoral p53 (p53); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); tirosinasa; proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); uroplaquina 2 (UPK2); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); homólogo derivado del neuroblastoma del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar V-myc (MYCN); proteína de tumor de Wilms (WT1); o miembro 1A de la familia del antígeno X (XAGE1).

44. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-43, en donde la entidad de direccionamiento es un anticuerpo, un

anticuerpo scFv, un dominio de unión a antígeno, una repetición de anquirina (p. ej., DARPIN), un anticuerpo de dominio VHH, un nanocuerpo, anticuerpo de dominio único, un dominio FN3, o cualquier combinación de estos.

45. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-44, en donde la entidad de direccionamiento se une a la superficie viral a través de

un tallo de Fc de IgG;

una glicoproteína de envoltura G o H de un virus de la familia Paramyxoviridae, tal como un morbilivirus, tal como el virus del sarampión, o un henipavirus, tal como el virus Nipah, el virus del cedro, o el virus Hendra;

una glicoproteína de un virus de la familia Rhabdoviridae, tal como un virus de la estomatitis vesicular de Nueva Jersey, un virus de la estomatitis vesicular de Indiana, un virus de la estomatitis vesicular de Alagoas, un virus de la estomatitis vesicular de Maraba, un virus de la estomatitis vesicular de Carajas, virus de la

parainfluenza, aislado de rabdovirus spodoptera frugiperda Sf G, virus sigma 10A de drosophila obscura, virus del insecto Wuhan 7, virus de la perca, o virus de la viremia primaveral de la carpa;

una glicoproteína de un virus de la familia Filoviridae, tal como el virus del Ébola; o

una glicoproteína de un virus de la familia Arenaviridae, tal como el virus Machupo.

46. La partícula viral de la modalidad 45, en donde el tallo comprende un dominio transmembrana, tal como, pero no se limita a, un dominio transmembrana CD8 o CD28.

47. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 1-46, en donde la partícula viral es un vector lentiviral no integrador (NILV).

48. Un método para suministrar una molécula heteróloga a una célula diana, el método comprende poner en contacto la célula con un vector viral que comprende:

a) la proteína VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 1-32;

b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y

c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

49. El método de la modalidad 48, en donde la célula diana es una célula inmunitaria, tal como una célula T, célula B; célula NK, célula dendrítica, neutrófilos, macrófagos, una célula cancerosa; o, por ejemplo, célula T CD3+; célula T CD4+; célula T CD7+, célula T CD8+; célula CD19+B; célula cancerosa CD19+; célula B CD20+; célula epitelial pulmonar CD30+; célula madre hematopoyética CD34+; célula endotelial CD105+; célula madre hematopoyética CD105+; célula madre hematopoyética CD117+; célula cancerosa CD133+; célula cancerosa EpCAM+; neurona GluA2+; neurona GluA4+; célula madre hematopoyética; hepatocito; célula cancerosa Her2/Neu+; célula destructora natural NKG2D+; astrocito SLC1A3+; adipocitos SLC7A10+.

50. El método de las modalidades 48 o 49, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD7, CD8, cKit (CD117), CD4, CD3, CD5, CD6, CD2, TCR alfa, TCR beta, TCR gamma, TCR delta, CD10, CD34, CD110, CD33, CD14, CD68,

CCR7, CD62L, CD25, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, o CXCR3, un epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemia aguda o linfoma pero no en progenitores hematopoyéticos; un epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos; una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); adrenoceptor beta 3 (ADRB3, por sus siglas en inglés); AFP; quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); receptor de andrógeno; receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); autoanticuerpo contra la desmogleína 1 (Dsgl); autoanticuerpo contra la desmogleína 3 (Dsg3); B7H3 (CD276); biotina; antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); BST1/CD157; antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); anhidrasa carbónica IX (CA1X, por sus siglas en inglés); antígeno carcinoembrionario (CEA); factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos); CCR4; CD5; CD19; CD20; CD22; CD24; CD30; CD32 (FCGR2A); CD33; CD34; CD38;

CD44v6; CD72; CD79a; CD79b; CD97; CD99; CD123; CD171; CD179a; CD179b-IGLl1; CD200R; CD276/B7H3; miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); CDH1-CD324; CDH6; CDH17; CDH19; marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); claudina 6 (CLDN6); claudinal8.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2); CMV pp65; etiqueta del epítopo C-MYC; cripto; CS1 (también denominado subconjunto 1 de CD2 o CRACC o SLAMF7 o CD319 o 19A24); CSF2RA (GM-CSFR-alfa); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); ciclina Bl; citocromo P450 IB 1 (CYPlB 1); DLL3; EBV-EBNA3c; receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2) que contiene el módulo EGF-bke; factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); ERG; gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado

en el cromosoma 12p (ETV6-AML); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés); FITC; tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3); Receptor de folato alfa (FRa o FR1); receptor beta de folato (FRb); receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR, por sus siglas en inglés); antígeno 1 relacionado con Fos; fucosil-GM1; receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D, por sus siglas en inglés); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); GAD; ganglíosido G2 (GD2); ganglíosido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); ganglíosido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); GD3; GFRalfa4; glicoproteína 100 (gplOO); glipicano-3 (GPC3); receptor de la hormona gonadotropina (CGHR o GR); GpA33; GpNMB; GPRC5D; guanilil ciclasa C (GCC); proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno asociado al

melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); glicoproteína de la envoltura del H1V1; HLA; HLA-DOA; HLA-A; HLA-A2; HLA-B; HLA-C; HLA-DM; HLA-DOB; HLA-DP; HLA-DQ; HLA-DR; HLA-G; HTLVl-Tax; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); IgE; IL13Ra2; ILl lRa; polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1, por sus siglas en inglés); hemaglutinina (HA) de la influenza A; receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I); receptor alfa de interleucina 11 (IL-llRa); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); carboxil esterasa intestinal; KIT (CD117); KSHV K8.1; KSHV-gH; LAMP1; leguminoso; miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); receptor de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés); antígeno Lewis(Y); Lews Ag; Livl; locus K 9 (LY6K); canal de cloruro de baja conductancia; complejo de antígeno linfocitario 6;

antígeno linfocitario 75 (LY75); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); antígeno 1 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-1); antígeno 2 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-2); inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); mesotelina; MPL; mucina 1 asociada a la superficie celular (MUC1); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); nectina-4; molécula de adhesión de células neuronales (NCAM, por sus siglas en inglés); NKG2D; NYBR1; ganglиósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de grupo de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); P53 mutante; proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); panexina 3 (PANX3); PDL1; P-glicoproteína; placenta específica 1 (PLAC1); receptor beta del factor de

crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); ácido polisiálico; proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); prostasa; antígeno tumoral del carcinoma de próstata-1 (PCT A-l o Galectina 8); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, por sus siglas en inglés); Fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus siglas en inglés); prosteína; proteasa serina 21 (testsina o PRSS21); subunidad Beta Tipo 9 del Proteasoma (Prosoma Macrodolor) (LMP2); PTK7; Ras G12V; miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); mutante (Ras) de sarcoma de rata; receptor de productos finales de cationes de glicación avanzada (RAGE-1); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); receptor de tirosina-proteína quinasa ERBB2 o Her-22/neu; ubicuo renal 1 (RU1); ubicuo renal 2 (RU2); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2); molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); SLAMF4; SLAMF6; Slea (CA19.9 o antígeno Sialyl Lewis); proteína

espermática 17 (SPA17); antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4, por sus siglas en inglés); STEAP1; survivina; sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); cadena TCR-beta1; cadena TCR-beta2; cadena TCR-delta; cadena TCR-gamma; TCRgamma-delta; telomerasa; TGFbetaR2; el antígeno reconocido por el anticuerpo TNT; receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); Timl-/HVCR1; factor tisular 1 (TF1, por sus siglas en inglés); Tn ag; antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)); maduración de células B del miembro de la familia del receptor TNF (BCMA, por sus siglas en inglés); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); proteasa transmembrana; TROP2; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); proteína tumoral p53 (p53); glicoproteína asociada al

tumor 72 (TAG72); tirosinasa; proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); uroplaquina 2 (UPK2); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); homólogo derivado del neuroblastoma del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar V-myc (MYCN); proteína de tumor de Wilms (WT1); o miembro 1A de la familia del antígeno X (XAGE1) en la célula diana.

51. Un método para suministrar una molécula heteróloga a una célula diana en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto un vector viral que comprende:
    a) el polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 1-32;
    b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y
    c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

52. El método de la modalidad 51, en donde la célula diana es una célula inmunitaria, tal como una célula T, célula B; célula NK, célula dendrítica, neutrófilos, macrófagos, una célula cancerosa; o, por ejemplo, célula T CD3+; célula T CD4+; célula T CD7+, célula T CD8+; célula CD19+B; célula cancerosa CD19+;

célula B CD20+; célula cancerosa CD20+; célula epitelial pulmonar CD30+; célula madre hematopoyética CD34+; célula endotelial CD105+; célula madre hematopoyética CD105+; célula madre hematopoyética CD117+; célula cancerosa CD133+; célula cancerosa EpCAM+; neurona GluA2+; neurona GluA4+; célula madre hematopoyética; hepatocito; célula cancerosa Her2/Neu+; célula destructora natural NKG2D+; astrocito SLC1A3+; adipocitos SLC7A10+.

53. El método de las modalidades 51 o 52, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD7, CD8, cKit (CD117), CD4, CD3, CD5, CD6, CD2, TCR alfa, TCR beta, TCR gamma, TCR delta, CD10, CD34, CD110, CD33, CD14, CD68, CCR7, CD62L, CD25, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, o CXCR3, un epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemia aguda o linfoma pero no en progenitores hematopoyéticos; un epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos; una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); adrenoceptor beta 3 (ADRB3, por sus siglas en inglés); AFP; quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); receptor de andrógeno; receptor de

superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); autoanticuerpo contra la desmogleína 1 (Dsgl); autoanticuerpo contra la desmogleína 3 (Dsg3); B7H3 (CD276); biotina; antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); BST1/CD157; antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); anhidrasa carbónica IX (CA1X, por sus siglas en inglés); antígeno carcinoembrionario (CEA); factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos); CCR4; CD5; CD19; CD20; CD22; CD24; CD30; CD32 (FCGR2A); CD33; CD34; CD38; CD44v6; CD72; CD79a; CD79b; CD97; CD99; CD123; CD171; CD179a; CD179b-IGLl1; CD200R; CD276/B7H3; miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); CDH1-CD324; CDH6; CDH17; CDH19; marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); claudina 6 (CLDN6); claudinal8.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2); CMV pp65; etiqueta del epítopo C-MYC; cripto; CS1 (también denominado subconjunto 1 de CD2 o CRACC o SLAMF7 o CD319 o 19A24); CSF2RA (GM-CSFR-alfa); miembro A de la

familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); ciclina Bl; citocromo P450 IB 1 (CYPlB 1); DLL3; EBV-EBNA3c; receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2) que contiene el módulo EGF-bke; factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); ERG; gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés); FITC; tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3); Receptor de folato alfa (FRa o FR1); receptor beta de folato (FRb); receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR, por sus siglas en inglés); antígeno 1 relacionado con Fos; fucosil-GM1; receptor acoplado a proteína G,

clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D, por sus siglas en inglés); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); GAD; ganglиósido G2 (GD2); ganglиósido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(l-4)bDGlcp(l-l)Cer); ganglиósido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(l-4)bDGlcp(l-l)Cer); GD3; GFRalfa4; glicoproteína 100 (gplOO); glipicano-3 (GPC3); receptor de la hormona gonadotropina (CGHR o GR); GpA33; GpNMB; GPRC5D; guanilil ciclasa C (GCC); proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); glicoproteína de la envoltura del H1V1; HLA; HLA-DOA; HLA-A; HLA-A2; HLA-B; HLA-C; HLA-DM; HLA-DOB; HLA-DP; HLA-DQ; HLA-DR; HLA-G; HTLVl-Tax; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); IgE; IL13Ra2; ILl lRa; polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1, por sus siglas en inglés); hemaglutinina (HA) de la influenza A; receptor del factor

de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I); receptor alfa de interleucina 11 (IL-llRa); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); carboxil esterasa intestinal; KIT (CD117); KSHV K8.1; KSHV-gH; LAMP1; leguminoso; miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); receptor de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés); antígeno Lewis(Y); Lews Ag; Livl; locus K 9 (LY6K); canal de cloruro de baja conductancia; complejo de antígeno linfocitario 6; antígeno linfocitario 75 (LY75); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); antígeno 1 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-1); antígeno 2 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-2); inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); mesotelina; MPL; mucina

1 asociada a la superficie celular (MUC1); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); nectina-4; molécula de adhesión de células neuronales (NCAM, por sus siglas en inglés); NKG2D; NYBR1; ganglиósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de grupo de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); P53 mutante; proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); panexina 3 (PANX3); PDL1; P-glicoproteína; placenta específica 1 (PLAC1); receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); ácido polisiálico; proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); prostasa; antígeno tumoral del carcinoma de próstata-1 (PCT A-l o Galectina 8); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, por sus siglas en inglés); Fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus siglas en inglés); prosteína; proteasa serina 21 (testsina o

PRSS21); subunidad Beta Tipo 9 del Proteasoma (Prosoma Macrodolor) (LMP2); PTK7; Ras G12V; miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); mutante (Ras) de sarcoma de rata; receptor de productos finales de cationes de glicación avanzada (RAGE-1); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); receptor de tirosina-proteína quinasa ERBB2 o Her-22/neu; ubicuo renal 1 (RU1); ubicuo renal 2 (RU2); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2); molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); SLAMF4; SLAMF6; Slea (CA19.9 o antígeno Sialyl Lewis); proteína espermática 17 (SPA17); antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4, por sus siglas en inglés); STEAP1; survivina; sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); cadena TCR-beta1; cadena TCR-beta2; cadena TCR-delta; cadena TCR-gamma; TCRgamma-delta; telomerasa;

TGFbetaR2; el antígeno reconocido por el anticuerpo TNT; receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); Timl-/HVCR1; factor tisular 1 (TF1, por sus siglas en inglés); Tn ag; antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)); maduración de células B del miembro de la familia del receptor TNF (BCMA, por sus siglas en inglés); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); proteasa transmembrana; TROP2; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); proteína tumoral p53 (p53); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); tirosinasa; proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); uroplaquina 2 (UPK2); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); homólogo derivado del neuroblastoma del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar V-myc (MYCN); proteína de tumor de Wilms (WT1); o miembro 1A de la familia del antígeno X (XAGE1) en la célula diana.

54. El método de una cualquiera de las modalidades 48-53, en donde la molécula

heteróloga es un ARNip, un ARNhc, un ARN no codificante (p. ej., un ARN guía para un sistema CRISPR), un péptido, un polipéptido, una proteína, una carga útil viral, un genoma viral, o una combinación de estos, tal como un receptor de antígeno quimérico ("CAR").

55. Un método para tratar el cáncer en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto un vector viral que comprende:
    a) el polipéptido VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 1-32;
    b) una entidad de direccionamiento que se une a la célula diana; y
    c) una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula heteróloga.

56. El método de la modalidad 55, en donde la molécula heteróloga es un receptor de antígeno quimérico.

57. El método de las modalidades 55 o 56, en donde la célula diana es una célula inmunitaria, tal como una célula T, célula B; célula NK, célula dendrítica, neutrófilos, macrófagos, una célula cancerosa; o, por ejemplo, célula T CD3+; célula T CD4+; célula T CD7+, célula T CD8+; célula CD19+B; célula cancerosa CD19+; célula B CD20+; célula epitelial

pulmonar CD30+; célula madre hematopoyética CD34+; célula endotelial CD105+; célula madre hematopoyética CD105+; célula madre hematopoyética CD117+; célula cancerosa CD133+; célula cancerosa EpCAM+; neurona GluA2+; neurona GluA4+; célula madre hematopoyética; hepatocito; célula cancerosa Her2/Neu+; célula destructora natural NKG2D+; astrocito SLC1A3+; adipocitos SLC7A10+.

58. El método de una cualquiera de las modalidades 55-57, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD7, CD8, cKit (CD117), CD4, CD3, CD5, CD6, CD2, TCR alfa, TCR beta, TCR gamma, TCR delta, CD10, CD34, CD110, CD33, CD14, CD68, CCR7, CD62L, CD25, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, o CXCR3, un epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemia aguda o linfoma pero no en progenitores hematopoyéticos; un epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos; una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); adrenoceptor beta 3 (ADRB3, por sus siglas en inglés); AFP; quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); receptor de andrógeno; receptor de superficie celular de unión a la

angiopoyetina 2 (Tie 2); autoanticuerpo contra la desmogleína 1 (Dsgl); autoanticuerpo contra la desmogleína 3 (Dsg3); B7H3 (CD276); biotina; antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); BST1/CD157; antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); anhidrasa carbónica IX (CA1X, por sus siglas en inglés); antígeno carcinoembrionario (CEA); factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos); CCR4; CD5; CD19; CD20; CD22; CD24; CD30; CD32 (FCGR2A); CD33; CD34; CD38; CD44v6; CD72; CD79a; CD79b; CD97; CD99; CD123; CD171; CD179a; CD179b-IGLl1; CD200R; CD276/B7H3; miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); CDH1-CD324; CDH6; CDH17; CDH19; marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); claudina 6 (CLDN6); claudinal8.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2); CMV pp65; etiqueta del epítopo C-MYC; cripto; CS1 (también denominado subconjunto 1 de CD2 o CRACC o SLAMF7 o CD319 o 19A24); CSF2RA (GM-CSFR-alfa); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A);

molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); ciclina Bl; citocromo P450 IB 1 (CYPlB 1); DLL3; EBV-EBNA3c; receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2) que contiene el módulo EGF-bke; factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés); variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); ERG; gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés); FITC; tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3); Receptor de folato alfa (FRa o FR1); receptor beta de folato (FRb); receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR, por sus siglas en inglés); antígeno 1 relacionado con Fos; fucosil-GMl; receptor acoplado a proteína G, clase C, grupo 5, miembro D (GPRC5D, por sus siglas en inglés); receptor

20 acoplado a la proteína G (GPR20); GAD; ganglósido G2 (GD2); ganglósido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(l-4)bDGlcp(l-l)Cer); ganglósido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(l- 4)bDGlcp(l-l)Cer); GD3; GFRalfa4; glicoproteína 100 (gplOO); glipicano-3 (GPC3); receptor de la hormona gonadotropina (CGHR o GR); GpA33; GpNMB; GPRC5D; guanilil ciclasa C (GCC); proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); glicoproteína de la envoltura del H1V1; HLA; HLA-DOA; HLA-A; HLA-A2; HLA-B; HLA-C; HLA-DM; HLA-DOB; HLA-DP; HLA-DQ; HLA-DR; HLA-G; HTLVl-Tax; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); IgE; IL13Ra2; ILl lRa; polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1, por sus siglas en inglés); hemaglutinina (HA) de la influenza A; receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I); receptor

alfa de interleucina 11 (IL-llRa); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); carboxil esterasa intestinal; KIT (CD117); KSHV K8.1; KSHV-gH; LAMP1; leguminoso; miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); receptor de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés); antígeno Lewis(Y); Lews Ag; Livl; locus K 9 (LY6K); canal de cloruro de baja conductancia; complejo de antígeno linfocitario 6; antígeno linfocitario 75 (LY75); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); antígeno 1 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-1); antígeno 2 de cáncer testicular asociado a melanoma (MAD-CT-2); inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); mesotelina; MPL; mucina 1 asociada a la superficie celular (MUC1); N-acetilglucosaminil-

transferasa V (NA17); nectina-4; molécula de adhesión de células neuronales (NCAM, por sus siglas en inglés); NKG2D; NYBR1; ganglиósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de grupo de puntos de ruptura (BCR) y el homólogo 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); P53 mutante; proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); panexina 3 (PANX3); PDL1; P-glicoproteína; placenta específica 1 (PLAC1); receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); ácido polisiálico; proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); prostasa; antígeno tumoral del carcinoma de próstata-1 (PCT A-l o Galectina 8); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, por sus siglas en inglés); Fosfatasa ácida prostática (PAP, por sus siglas en inglés); prosteína; proteasa serina 21 (testsina o PRSS21); subunidad Beta Tipo 9 del Proteasoma (Prosoma Macrodolor) (LMP2); PTK7; Ras G12V; miembro C de la

familia de homólogos de Ras (RhoC); mutante (Ras) de sarcoma de rata; receptor de productos finales de cationes de glicación avanzada (RAGE-1); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); receptor de tirosina-proteína quinasa ERBB2 o Her-22/neu; ubicuo renal 1 (RU1); ubicuo renal 2 (RU2); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; gen de fusión ETS de serina 2 (TMPRSS2); molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); SLAMF4; SLAMF6; Slea (CA19.9 o antígeno Sialyl Lewis); proteína espermática 17 (SPA17); antígeno del carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4, por sus siglas en inglés); STEAP1; survivina; sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); cadena TCR-beta1; cadena TCR-beta2; cadena TCR-delta; cadena TCR-gamma; TCRgamma-delta; telomerasa; TGFbetaR2; el antígeno reconocido por el anticuerpo TNT; receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR, por sus

siglas en inglés); Timl-/HVCR1; factor tisular 1 (TF1, por sus siglas en inglés); Tn ag; antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)); maduración de células B del miembro de la familia del receptor TNF (BCMA, por sus siglas en inglés); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); proteasa transmembrana; TROP2; Marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); Marcador endotelial tumoral 7 relacionado (TEM7R); proteína tumoral p53 (p53); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); tirosinasa; proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); uroplaquina 2 (UPK2); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); homólogo derivado del neuroblastoma del oncogén viral de la mielocitomatosis aviar V-myc (MYCN); proteína de tumor de Wilms (WT1); o miembro 1A de la familia del antígeno X (XAGE1) en la célula diana.

59. El método de una cualquiera de las modalidades 55-58, en donde el cáncer es un cáncer como se proporciona en la presente, tal como un trastorno de células T o células B.

60. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-47, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD7.

61. La partícula viral de la modalidad 60, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD7 comprende un polipéptido que comprende: (i) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 35; la CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37, o variantes de cualquiera de las anteriores; y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 38; la secuencia CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 39; y la secuencia CDR3 de cadena ligera

tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 40; o variantes de cualquiera de las anteriores.

62. La partícula viral de la modalidad 61, en donde la cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 35; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 36; y HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 37.

63. La partícula viral de las modalidades 61 y 62, en donde la cadena ligera comprende: una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 38; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 39; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 40.

64. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 61-63, en donde el polipéptido comprende una cadena pesada y una cadena

ligera que comprende: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47, y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 35; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 36; HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 37; LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 38; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 39; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 40.

65. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 61-64, en donde la cadena ligera y una cadena pesada comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47; y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 %

de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48.

66. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 61-65, en donde la cadena ligera y una cadena pesada comprenden: una región variable de cadena pesada que comprende la sec. con núm. de ident.: 47, y una región variable de cadena ligera que comprende la sec. con núm. de ident.: 48.

67. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 61-66, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se enlazan, o no, mediante un enlazador, tal como un enlazador peptídico, que puede ser por ejemplo, un enlazador glicina/serina.

68. La partícula viral de la modalidad 67, en donde el enlazador peptídico comprende una secuencia de $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde n es independientemente 1-5.

69. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 59-68, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD7 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de

secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51, al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51, al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 51.

70. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 59-68, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD7 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, que tiene al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 52.

71. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-47, en donde la entidad de direccionamiento se une a CD8.

72. La partícula viral de la modalidad 71, en donde la entidad de direccionamiento comprende un polipéptido que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende secuencias CDR1, CDR2, y CDR3 de

cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 55; la CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 56; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 57, o variantes de cualquiera de las anteriores; y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 58; la secuencia CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 59; y la secuencia CDR3 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 60; o variantes de cualquiera de las anteriores.

73. La partícula viral de la modalidad 72, en donde la entidad de direccionamiento comprende una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la

sec. con núm. de ident.: 67, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 55; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 56; y HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 57.

74. La partícula viral de la modalidad 72 o 73, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 68, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 58; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 59; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 60.

75. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 72-74, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende un polipéptido que comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 67, y una región variable de

cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 68, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 55; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 56; HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 57; LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 58; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 59; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 60.

76. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 72-75, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende un polipéptido que comprende una cadena ligera y una cadena pesada que comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 67; y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 68.

79. La partícula viral de la modalidad 71, en donde la entidad de direccionamiento a CD8

comprende un polipéptido que comprende una cadena ligera y una cadena pesada que comprenden: en donde la región variable de cadena pesada comprende la sec. con núm. de ident.: 67, y la región variable de cadena ligera comprende la sec. con núm. de ident.: 68.

80. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 72-79, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se enlazan, o no, mediante un enlazador, tal como un enlazador peptídico.

81. La partícula viral de la modalidad 80, en donde el enlazador peptídico es un enlazador glicina/serina.

82. La partícula viral de las modalidades 80 u 81, en donde el enlazador peptídico comprende una secuencia de $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde cada n es independientemente 1-5.

83. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 71-82, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD8 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de

secuencia con la sec. con núm. de ident.: 69, al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 69, al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 69, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 69.

84. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 71-82, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD8 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, que tiene al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 70.

85. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 36-47, en donde la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec.

con núm. de ident.: 88, sec. con núm. de ident.: 134, o sec. con núm. de ident.: 135.

86. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59, en donde la entidad de direccionamiento que se une a la célula diana se une a CD7.

87. El método de la modalidad 86, en donde la entidad de direccionamiento comprende un polipéptido que comprende: (i) una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 35; la CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37, o variantes de cualquiera de las anteriores; y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDRl, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 38; la secuencia CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de

la sec. con núm. de ident.: 39; y la secuencia CDR3 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 40; o variantes de cualquiera de las anteriores.

88. El método de la modalidad 87, en donde la cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 35; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 36; y HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 37.

89. El método de las modalidades 87 y 88, en donde la cadena ligera comprende: una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 38; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 39; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 40.

90. El método de una cualquiera de las modalidades 87-89, en donde el polipéptido comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprende: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47, y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 35; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 36; HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 37; LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 38; LCD2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 39; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 40.

91. El método de una cualquiera de las modalidades 87-90, en donde la cadena ligera y una cadena pesada comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47; y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera

que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48.

92. El método de una cualquiera de las modalidades 87-91, en donde la cadena ligera y una cadena pesada comprenden: una región variable de cadena pesada que comprende la sec. con núm. de ident.: 47, y una región variable de cadena ligera que comprende la sec. con núm. de ident.: 48.

93. El método de una cualquiera de las modalidades 87-92, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se enlazan, o no, mediante un enlazador, tal como un enlazador peptídico, que puede ser por ejemplo, un enlazador glicina/serina.

94. El método de la modalidad 93, en donde el enlazador peptídico comprende una secuencia de $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde n es independientemente 1-5.

95. El método de una cualquiera de las modalidades 86-94, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD7 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51, al menos 95 % de identidad de secuencia con

la sec. con núm. de ident.: 51, al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 51.

96. El método de una cualquiera de las modalidades 86-94, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD7 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, que tiene al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 52.

97. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59, en donde la entidad de direccionamiento que se une a la célula diana se une a CD8.

98. El método de la modalidad 97, en donde la entidad de direccionamiento comprende un polipéptido que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende secuencias CDRl, CDR2, y CDR3 de cadena pesada, en donde la secuencia CDR1 de cadena

pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 55; la CDR2 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 56; y la secuencia CDR3 de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 57, o variantes de cualquiera de las anteriores; y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias CDRl, CDR2, y CDR3 de cadena ligera, en donde la secuencia CDR1 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 58; la secuencia CDR2 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 59; y la secuencia CDR3 de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 60; o variantes de cualquiera de las anteriores.

99. El método de la modalidad 98, en donde la entidad de direccionamiento comprende una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 67, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1

como se establece en la sec. con núm. de ident.: 55; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 56; y HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 57.

100. El método de la modalidad 98 o 99, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 68, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 58; LCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 59; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 60.

101. El método de una cualquiera de las modalidades 98-100, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende un polipéptido que comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 67, y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con

la sec. con núm. de ident.: 68, en donde el polipéptido mantiene las secuencias de HCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 55; HCDR2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 56; HCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 57; LCDR1 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 58; LCD2 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 59; y LCDR3 como se establece en la sec. con núm. de ident.: 60.

102. El método de una cualquiera de las modalidades 98-101, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende un polipéptido que comprende una cadena ligera y una cadena pesada que comprenden: una región variable de cadena pesada de la cadena pesada que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 67; y una región variable de cadena ligera de la cadena ligera que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 68.

103. El método de la modalidad 97, en donde la entidad de direccionamiento a CD8 comprende un polipéptido que comprende una cadena ligera y una cadena pesada que comprenden:

en donde la región variable de cadena pesada comprende la sec. con núm. de ident.: 67, y la región variable de cadena ligera comprende la sec. con núm. de ident.: 68.

104. El método de una cualquiera de las modalidades 98-103, en donde la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera se enlazan, o no, mediante un enlazador, tal como un enlazador peptídico.

105. El método de la modalidad 104, en donde el enlazador peptídico es un enlazador glicina/serina.

106. El método de las modalidades 104 o 105, en donde el enlazador peptídico comprende una secuencia de $(GGGGS)_n$ (sec. con núm. de ident.: 49), en donde cada n es independientemente 1-5.

107. El método de una cualquiera de las modalidades 97-106, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD8 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 69, al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 69, al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

de ident.: 69, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 69.

108. El método de una cualquiera de las modalidades 97-106, en donde la entidad de direccionamiento que se une a CD8 comprende un polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, que tiene al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 70, o una secuencia como se establece en la sec. con núm. de ident.: 70.

109. El método de una cualquiera de las modalidades 86-96, en donde la entidad de direccionamiento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 88, sec. con núm. de ident.: 134, o sec. con núm. de ident.: 135.

110. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 41-47 o 60-85, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno

que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

111. La partícula viral de la modalidad 110, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

112. La partícula viral de la modalidad 110, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

113. La partícula viral de la modalidad 110, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

114. La partícula viral de la modalidad 110, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

115. La partícula viral de la modalidad 110, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 75.

116. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 41-47 o 60-85, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

117. La partícula viral de la modalidad 116, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

118. La partícula viral de la modalidad 116, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

119. La partícula viral de la modalidad 116, en donde el CAR comprende un dominio de unión a

antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

120. La partícula viral de la modalidad 116, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

121. La partícula viral de la modalidad 116, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 76.

122. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 41-47, 60-84, o 110-115, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 89, sec. con núm. de ident.: 136, o sec. con núm. de ident.: 137.

123. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59 u 86-109 en donde la molécula heteróloga de interés es un receptor

de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

124. El método de la modalidad 123, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

125. El método de la modalidad 123, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

126. El método de la modalidad 123, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

127. El método de la modalidad 123, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que

tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 75.

128. El método de la modalidad 123, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 75.

129. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59 u 86-109 en donde la molécula heteróloga de interés es un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

130. El método de la modalidad 129, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

131. El método de la modalidad 129, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

132. El método de la modalidad 129, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

133. El método de la modalidad 129, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 76.

134. El método de la modalidad 129, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 76.

135. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59, 86-109, o 123-128, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 89, sec. con núm. de ident.: 136, o sec. con núm. de ident.: 137.

136. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 41-47 o 60-85, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno

que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

137. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

138. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

139. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

140. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

141. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120.

142. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 122.

143. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124.

144. La partícula viral de la modalidad 136, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125.

145. La partícula viral de una cualquiera de las modalidades 41-47, 60-84 o 136-144, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126, sec. con núm. de ident.: 127, sec. con núm. de ident.: 128, sec. con núm. de ident.: 129, sec. con núm. de ident.: 138, sec. con núm. de ident.: 139, sec. con núm. de ident.: 140, sec. con núm. de ident.: 141, sec. con núm. de ident.: 142, sec. con núm. de

ident.: 143, sec. con núm. de ident.: 144, o sec. con núm. de ident.: 145.

146. La partícula viral de la modalidad 145, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126, sec. con núm. de ident.: 138, o sec. con núm. de ident.: 139.

147. La partícula viral de la modalidad 145, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127, sec. con núm. de ident.: 140, o sec. con núm. de ident.: 141.

148. La partícula viral de la modalidad 145, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 128, sec. con núm. de ident.: 142, o sec. con núm. de ident.: 143.

149. La partícula viral de la modalidad 145, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129, sec. con núm. de ident.: 144, o sec. con núm. de ident.: 145.

150. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59 u 86-109 en donde la molécula heteróloga de interés es un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %. 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

151. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de

ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

152. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

153. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 98 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

154. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 120, sec. con núm. de ident.: 122, sec. con núm. de ident.: 124, o sec. con núm. de ident.: 125.

155. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno

que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 120.

156. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 122.

157. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 124.

158. El método de la modalidad 150, en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 125.

159. El método de una cualquiera de las modalidades 48-59, 86-109 o 150-158, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126, sec. con núm. de ident.: 127, sec. con núm. de ident.: 128, sec. con núm. de ident.: 129, sec. con núm. de ident.: 138, sec. con núm. de ident.: 139, sec. con núm. de ident.:

140, sec. con núm. de ident.: 141, sec. con núm. de ident.: 142, sec. con núm. de ident.: 143, sec. con núm. de ident.: 144, o sec. con núm. de ident.: 145.

160. El método de la modalidad 159, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 126, sec. con núm. de ident.: 138, o sec. con núm. de ident.: 139.

161. El método de la modalidad 159, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 127, sec. con núm. de ident.: 140, o sec. con núm. de ident.: 141.

162. El método de la modalidad 159, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.

de ident.: 128, sec. con núm. de ident.: 142, o sec. con núm. de ident.: 143.

163. El método de la modalidad 159, en donde el CAR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, al menos 98 % de identidad, o 100 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 129, sec. con núm. de ident.: 144, o sec. con núm. de ident.: 145.

164. Una célula que comprende una o más moléculas de ácido nucleico heteróloga que codifica una entidad de direccionamiento y una glicoproteína viral.

165. La célula de la modalidad 164 en donde la glicoproteína viral es el VSV-G variante de una cualquiera de las modalidades 1-32.

166. La célula de la modalidad 164 o 165 en donde la entidad de direccionamiento es la entidad de direccionamiento de las modalidades 58-85.

167. La célula de una cualquiera de las modalidades 164 a 166 en donde la célula comprende además una molécula de ácido nucleico heteróloga que codifica una molécula heteróloga de interés.

168. La célula de la modalidad 139, en donde la molécula heteróloga de interés es la molécula

heteróloga de una cualquiera de las modalidades 39-41, 110-122, o 136-149.

169. Un método para elaborar una partícula viral que comprende el cultivo de la célula de una cualquiera de las modalidades 164-168 en condiciones suficientes para elaborar la partícula viral.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones, partículas, polipéptidos y métodos descritos en la presente. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas conocidas por los expertos en la técnica están dentro del alcance de las siguientes modalidades.

Ejemplo 1: La mutación en la posición 182 del VSV-G anula la interacción LDL-R, pero conserva las propiedades de fusión.

Plásmidos/Secuencias. Todos los plásmidos VSV-G se derivaron del vector de envoltura pCMV-VSV-G (Cell Bio Labs, catálogo RV-110). Se introdujeron mutaciones puntuales y combinaciones de estas usando mutagénesis dirigida al sitio (New England Biolabs). Anteriormente se demostró que las mutaciones individuales H8A y K47Q “ciegan” parcialmente el VSV-G, reduciendo su unión a LDL-R, el

receptor celular nativo para VSV (PMID: 29531262, DOI: 10.1038/s41467-018-03432-4). En este experimento, se usó una molécula aglutinante única consistente en un scFv dirigido a CD7 (clon MT701) fusionado a un "tallo" de IgG que porta un dominio transmembrana CD28.

Células. Las células HEK293T se cultivaron en DMEM con FBS al 10 %. Las células SupT1 se mantuvieron en medio RPMI con FBS al 10 %. Las PBMC humanas se adquirieron de AllCells y se cultivaron en X-Vivo 10 (Lonza) suplementado con 20 ng/ml de IL-2 (Peprotech). Las PBMC se activaron 48 horas antes de la transducción usando Dynabeads anti-CD3/CD28 (Cell Therapy Systems).

Generación de partículas lentivirales. Las partículas lentivirales recombinantes que coexpresan glicoproteína VSV-G y moléculas aglutinantes se generaron por transección plasmídica en células HEK293T usando Lipofectamina 3000 (ThermoFisher Scientific). Se transfectaron un total de 5 plásmidos: (1) plásmido que expresa la glicoproteína VSV-G, (2) plásmido que expresa la proteína aglutinante (3) plásmido que expresa el genoma de transferencia lentiviral que codifica eGFP, (4) plásmido que expresa gag-pol, y (5) plásmido que expresa rev. El sobrenadante celular transfectado se recolectó 48 horas después. El virus en el sobrenadante celular se concentró por centrifugación a través de un cojín de sacarosa y se resuspendió en PBS. El título de partículas

lentivirales se determinó usando el kit de título rápido Lenti-X p24 (Takara Bio, San José, CA).

Ensayo de transducción de lentivirus. Se realizó una serie de diluciones 10 veces (en medios de cultivo celular) del lentivirus concentrado y se usó para infectar SupT1 y PBMC humanas activadas. El medio se reemplazó 6 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo los días 4 y 7 después de la transducción. Las células se tiñeron con una tinción de viabilidad y un anticuerpo anti-CD7 para detectar células CD7 positivas (PeCy7 CD7 antihumano de ratón, clon CD7-6B7, BD Biosciences). Se midió la expresión de eGFP para calcular la eficiencia de transducción.

Diseño guiado por estructura de nuevas mutaciones de enmascaramiento. Usando unas estructuras cristalinas publicadas de VSV-G unidas a CR2 y CR3 del LDL-R (pdb 50YL y 50Y9, respectivamente), identificamos dos posiciones putativas en VSV-G con cadenas laterales orientadas hacia la interfaz de unión en LDL-R (Figura 1). El residuo Q10 (sec. con núm. de ident.: 2) pareció formar diversas interacciones con los residuos tanto en CR2 como en CR3. En CR3, esto incluyó interacciones con un residuo de arginina cargado positivamente. Por lo tanto, se probaron tres sustituciones: Q10A para reducir las interacciones de cadena lateral que potencialmente estabilizan la unión LDL-R y Q10R y Q10K para crear repulsión electrostática.

El residuo I182 (sec. con núm. de ident.: 2) pareció entrar en contacto también con diversos residuos tanto en CR2 como en CR3. Se probaron tres sustituciones: I182A para reducir las interacciones de cadena lateral que potencialmente estabilizan la unión de LDL-R e I182D e I182E para crear repulsión electrostática contra las interfaces de unión primarias en LDL-R.

La adición de cargas negativas en la interfaz de unión elimina el tropismo nativo sin alterar la fusogenicidad. La titulación de sobrenadantes virales en la línea celular T CD7+ SupT1 validó las predicciones estructurales para el residuo I182. En ausencia de cualquier molécula aglutinante compensatoria, VSV-G WT alcanzó títulos de 3,0e8 mientras que tanto I182D como I182E fueron ~3 órdenes de magnitud menores (Figura 2). Las sustituciones en el residuo I182 conservaron la fusogenicidad, ya que los títulos se restauraron a 1e8 en presencia de un aglutinante que redirigía los viriones a CD7.

Los datos se ilustran en la Figura 2, que muestra que la adición de cargas negativas en la interfaz de unión elimina el tropismo nativo sin alterar la fusogenicidad. La Figura 2A muestra la titulación de constructos VSV-G en células SupT1. Se grafica el porcentaje de células SupT1 que expresan GFP en cada cantidad de entrada viral en términos de antígeno p24. Las líneas punteadas/círculos en blanco indican solo constructos VSV-G, las líneas

continuas/círculos rellenos indican el mismo constructo con una molécula dirigida a CD7 expresada en trans. La Figura 2B ilustra la titulación funcional de cada constructo calculada a partir de la titulación en A, expresada como unidades de transducción por ml de sobrenadante de virus concentrado (TU/ml).

Por lo tanto, estos ejemplos demuestran que una mutación en la posición 182 es suficiente para anular la interacción LDL-R, pero conservan propiedades fusogénicas cuando se combina con una entidad de direccionamiento que se une a una diana en la célula diana.

Ejemplo 2: Proteína VSV-G estable en suero

Se informa que VSV-G WT es sensible a la inactivación por suero humano sin tratamiento, con una inactivación que varía desde un cambio mínimo hasta una disminución de aproximadamente 100 veces dependiendo de los parámetros del estudio. En consecuencia, se evaluó i) si la sustitución en la posición I182 produjo un VSV-G variante con sensibilidad similar al suero y ii) si la incorporación de mutaciones VSV-G estabilizadoras séricas conocidas en los constructos sustituidos con I182 tuvo un efecto sobre la estabilidad sérica de los constructos.

Se analizaron VSV-G WT, VSV-G estable en suero (T214N, T352A), VSV-G desviado a LDL-R (I182E) y VSV-G estable en suero desviado a LDL-R (I182E, T214N, T352A)

para determinar su capacidad para infectar células SupT1 en presencia o ausencia de suero sin tratamiento previo o suero inactivado por calor (HI, por sus siglas en inglés) (Figura 4). Como se esperaba, VSV-G WT tuvo una disminución dramática en el porcentaje de infectividad cuando se administró en presencia de suero con un rescate leve de infectividad si el suero se inactivó por calor (HI) (Figura 4, columnas 1-3). La inclusión de la entidad de direccionamiento a CD7 en un tallo de Fc de IgG (WT) no rescató la inactivación sérica (Figura 4, columnas 4-6). Los constructos VSV-G que albergan las mutaciones T214N y T352A mostraron una reducción similar en la infectividad en presencia de suero sin distinción entre suero general o HI (Figura 4, columnas 7-9). No obstante, la inclusión de la entidad de direccionamiento fue capaz de rescatar parcialmente la inactivación en cualquiera de las condiciones séricas (Figura 4, columnas 10-12). Sorprendentemente, el VSV-G desviado a LDL-R (I182E) no mostró reducción en el porcentaje de infectividad en presencia de ninguna condición sérica (Figura 4, columnas 13-15), sino que mostró una mayor infectividad en presencia de suero sin tratamiento previo en comparación con las condiciones libres de suero o suero HI. La inclusión adicional de las mutaciones estables séricas conocidas en VSV-G (I182E, T214N, T352A) también demostró una mayor infectividad en presencia de suero en comparación con las

condiciones libres de suero (Figura 4, columnas 16-18). Además, el constructo I182E, T214N, T352A también demuestra una mayor infectividad en presencia de suero HI (Figura 4, columna 18), lo que indica que el constructo mutante triple tiene un mayor grado de estabilidad sérica que los otros constructos examinados.

Para caracterizar adicionalmente el efecto de incluir mutaciones estabilizadoras séricas en los constructos virales de la presente solicitud, se evaluaron VSV-G WT, VSV-G (I182E) y VSV-G (I182E, T230N, T352A) a una dosis menor de vector (Figura 5). De acuerdo con la evaluación previa, VSV-G WT mostró una infectividad disminuida en suero en comparación con las condiciones no séricas (Figura 5, columnas 1 y 2). No obstante, la inactivación por calor (HI) del suero sí pareció tener un efecto de rescate sobre la infectividad VSV-G WT (Figura 5, columna 3). En mayor acuerdo con la evaluación previa, VSV-G (I182E) demostró una mayor infectividad en presencia de suero en comparación con condiciones no séricas (Figura 5, columnas 4 y 5). La presencia de suero HI también resultó en un aumento de la infectividad en comparación con ausencia de suero, con un efecto menor que el suero sin tratamiento previo (Figura 5, columna 6). VSV-G (I182E, T214N, T352A) también demostró una mayor infectividad en condiciones séricas y con suero HI en comparación con condiciones no séricas (Figura 5, columnas 7-9), de acuerdo con la

evaluación previa. Además, cuando se compara con la respectiva condición no sérica, VSV-G (I182E, T230N, T352A) da como resultado un mayor porcentaje de infectividad aumentada en comparación con VSV-G (I182E), lo que sugiere que la inclusión de las tres mutaciones da como resultado una mayor estabilidad sérica que únicamente I182E solo.

Por lo tanto, estos ejemplos demuestran que i) la mutación de desorientación LDL-R I182E proporciona un nivel inesperado de protección contra la inactivación sérica observada para VSV-G WT, ii) la mutación de desorientación LDL-R I182E no anula el efecto estabilizador sérico de las mutaciones T230N + T352A, y iii) el constructo de mutación combinado VSV-G (I182E, T230N, 352A) parece tener un mayor efecto estabilizador sérico que el I182E solo o el T230N + T352A solo. Por lo tanto, VSV-G (I182E, T230N, T352A) es capaz de eliminar el tropismo nativo sin alternar la fusogenicidad y adicionalmente demuestra un perfil más estable y no se neutraliza en suero.

Ejemplo 3: La entidad de direccionamiento a CD7 puede enlazarse a un tallo de Fc para transducir las PBMC.

Generación de plásmidos y secuencias.

La secuencia de aminoácidos que incluyen las CDR del aglutinante del CD7 se determinó mediante espectrometría de masas (Rapid Novor). Las secuencias aglutinantes del CD7 se sintetizaron por IDT o GenScript (Piscataway, NJ) usando

optimización por codón para la expresión humana y se insertaron en tallos basados en glicoproteína viral o IgG y flanqueadas por un enlazador G4S. Un ejemplo de glicoproteína viral es una proteína Nipah-G con el aglutinante del CD7 unido a la región extracelular. Un tallo basado en IgG ilustrativo fue un dímero Fc de IgG1 humano con una región transmembrana CD8 o CD28 y una envoltura que incorpora el motivo con el aglutinante del CD7 unido a la región extracelular. Los aglutinantes resultantes se expresaron bajo la dirección de un promotor CMV.

Generación de partículas lentivirales diseñadas por ingeniería genética.

Las partículas lentivirales recombinantes que expresan el aglutinante del CD7 incorporado en la superficie se generaron por transección plasmídica en células HEK293T usando Lipofectamina 3000 (ThermoFisher Scientific). En algunas modalidades, se transfectaron un total de 5 plásmidos: (1) plásmido que expresa el aglutinante del CD7 con el tallo de IgG o un plásmido que expresa el aglutinante del CD7 en una proteína Nipah-G, (2) plásmido que expresa una proteína VSV-G desviada, (3) genoma lentiviral que expresa eGFP, (4) plásmido que expresa gag-pol, (5) plásmido que expresa rev. En algunas modalidades, se transfectaron un total de 5 plásmidos: (1) plásmido que expresa el aglutinante del CD7 con la proteína Nipah-G, (2) plásmido

que expresa proteína Nipah-F, (3) genoma lentiviral que expresa eGFP, (4) plásmido que expresa gag-pol, (5) plásmido que expresa rev. El medio se cambió 6 horas después de la transfección y las células se recolectaron 48 horas después. El virus en los medios se concentró por centrifugación a través de un cojín de sacarosa y se resuspendió en el medio. El título de partícula lentiviral se determinó usando el kit de título rápido Lenti-X p24 (Takara Bio, San José, CA)

Los aglutinantes del CD7 se unieron tanto a las PBMC de primates humanos como no humanos, lo que lleva a la transducción de células CD7+.

Las células PBMC humanas se mantuvieron en medio X-Vivo10 con 5 % de suero humano y 20 ng/ml de IL-2 humana. Las células de primates no humanos se mantuvieron en medio RPMI con 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep con 1 mM de piruvato de sodio y 100 unidades/ml de hIL-2. Se usó lentivirus concentrado para infectar células de primates humanos y no humanos. El medio se reemplazó 24 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo los días 4 y 7 después de la transducción. Las células se tiñeron con un anticuerpo anti-CD7 para detectar células CD7 positivas (PE-Cy7 CD7 antihumano de ratón, clon MT-701, Biolegend) así como también la expresión de GFP. También se determinó la viabilidad celular. Los aglutinantes del CD7 unidos a las glicoproteínas Paramyxoviridae, tales como Nipah-G (Figura 6A-D y Figura 7A-D) o con glicoproteínas

Rhabdoviridae, tales como VSV-G (Figura 6I-L y Figura 7I-L) transdujeron con éxito las PBMC humanas (Figura 6A-L) o las PBMC de NHP (Figura 7A-L) en comparación con los aglutinantes solos (Figura 6E-H y Figura 7E-H) que no muestra ninguna transducción. Cuando se probó CD7 con un tallo de IgG, el aglutinante solo (fila superior) nuevamente no transducía las PBMC humanas (Figura 6M) o las PBMC de NHP (Figura 7M) pero cuando se administró con VSV-G desviado, la transducción se observó tanto en humanos (Figura 6M, panel inferior) como en las PBMC de NHP (Figura 7M, panel inferior). Los experimentos de transducción de GFP se repitieron como se describió anteriormente para constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G desviados con aglutinantes del CD7. Los resultados de los experimentos repetidos estuvieron de acuerdo con los datos de las Figuras 6 y 7 y se proporcionan en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

	VSVG WT	VSVG desviado	Aglutinante del CD7 (sec. con núm. de ident.: 51)	Aglutinante del CD7 (sec. con núm. de ident.: 52)	Aglutinante del CD8 (sec. con núm. de ident.: 69)	Aglutinante del CD7 (sec. con núm. de ident.: 70)
Transducción de PBMC humana (% positivo)	52,76	0,00798	19,32	21,55	4,09	3,17
Transducción de PBMC de NHP (% positivo)	48,4	0,026	2,61	5,64	1,8	0,76

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los polipéptidos pueden usarse para unirse a CD7 y dirigir partículas virales a células que expresan CD7 para transducir las células que expresan CD7.

Ejemplo 4: La entidad de direccionamiento a CD8 puede enlazarse a un tallo de Fc para transducir las PBMC.

Generación de plásmidos y secuencias.

La secuencia de aminoácidos que incluyen las CDR del aglutinante del CD8 se determinó mediante espectrometría de masas (Rapid Novor). Las secuencias aglutinantes del CD8 se sintetizaron por IDT o GenScript (Piscataway, NJ) usando optimización por codón para la expresión humana y se insertaron en tallos basados en glicoproteína viral o IgG y flanqueadas por un enlazador G4S. Un ejemplo de glicoproteína viral es una proteína Nipah-G con el aglutinante del CD8 unido a la región extracelular. Un tallo basado en IgG ilustrativo fue un dímero Fc de IgG1 humano con una región transmembrana CD8 o CD28 y una envoltura que incorpora el motivo con el aglutinante del CD8 unido a la región extracelular. Los aglutinantes resultantes se expresaron bajo la dirección de un promotor CMV.

Generación de partículas lentivirales diseñadas por ingeniería genética.

Las partículas lentivirales recombinantes que expresan el aglutinante del CD8 incorporado en la

superficie se generaron por transección plasmídica en células HEK293T usando Lipofectamina 3000 (ThermoFisher Scientific). En algunas modalidades, se transfectaron un total de 5 plásmidos: (1) plásmido que expresa el aglutinante del CD8 con el tallo de IgG, (2) plásmido que expresa una proteína VSV-G desviada, (3) genoma lentiviral que expresa eGFP, (4) plásmido que expresa gag-pol, (5) plásmido que expresa rev. En algunas modalidades, el genoma lentiviral que expresa eGFP se reemplazó con una molécula CAR. El medio se cambió 6 horas después de la transfección y las células se recolectaron 48 horas después. El virus en los medios se concentró por centrifugación a través de un cojín de sacarosa y se resuspendió en el medio. El título de partículas lentivirales se determinó usando el kit de título rápido Lenti-X p24 (Takara Bio, San José, CA).

Los aglutinantes del CD8 se unieron tanto a las PBMC de primates humanos como no humanos, lo que lleva a la transducción de células CD8+.

Las células PBMC humanas se mantuvieron en medio X-Vivo10 con 5 % de suero humano y 20 ng/ml de IL-2 humana. Las células de primates no humanos se mantuvieron en medio RPMI con 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep con 1 mM de piruvato de sodio y 100 unidades/ml de hIL-2. Se usó lentivirus concentrado para infectar células de primates humanos y no humanos. El medio se reemplazó 24 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo

el día 6 después de la transducción. Las células se tiñeron con un anticuerpo anti-CD8 para detectar células CD8 positivas (BV421 CD8 antihumano de ratón, clon RPA-T8, Biolegend) así como también la expresión de GFP o CAR20. También se determinó la viabilidad celular. Los aglutinantes del CD8 con VSV-G desviado transducían con éxito las PBMC humanas (Figura 8A) o las PBMC de NHP (Figura 8B) con GFP (Figura 8A-8B, fila superior) y CAR20 (Figura 8A-8B, fila inferior). Los experimentos de transducción de GFP se repitieron como se describió anteriormente para constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G desviados con aglutinantes del CD8. Los resultados de los experimentos repetidos estuvieron de acuerdo con los datos de la Figura 8 y se proporcionan en la Tabla 8 a continuación.

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los polipéptidos pueden usarse para unirse a CD8 y dirigir partículas virales a células que expresan CD8 para transducir las células que expresan CD8.

Ejemplo 5: El constructo aglutinante afecta la expresión transgénica.

Se usó lentivirus concentrado para transducir células SupT1. El medio se reemplazó 24 horas después, y las células transducidas se analizaron mediante citometría de flujo. Las células se tiñeron con un anticuerpo anti-CD8 para detectar células CD8 positivas o un anticuerpo

anti-CD7 para detectar células CD7 positivas así como también la expresión de GFP o CAR20.

Los constructos lentivirales que utilizan aglutinantes del CD7 o CD8 como se proporciona en la presente exhibieron transducción de GFP comparable (Figura 9A). La orientación del aglutinante (VH-VL vs VL-VH) tuvo un efecto mínimo sobre la expresión del transgén. Se usó VSV-G WT como control positivo y se usó VSV-G desviado como control negativo. Con respecto a un transgén CD20-CAR, los constructos lentivirales que utilizan aglutinantes del CD7 como se proporciona en la presente proporcionaron una transducción transgénica superior en comparación con los constructos lentivirales que utilizan aglutinantes del CD8 (Figura 9B). Al igual que con el transgén GFP, la orientación del aglutinante tuvo un efecto mínimo sobre la expresión del transgén. Los constructos lentivirales que utilizan aglutinantes del CD7 o CD8 demostraron niveles de expresión transgénica cercanos al nivel de VSV-G WT cuando se utilizaron mayores cantidades de virus.

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los aglutinantes del CD7 y CD8 de la presente descripción pueden incorporarse en una partícula lentiviral para dirigir la expresión transgénica exitosa en una célula diana. Además, estos ejemplos y modalidades demuestran que diferentes aglutinantes dan como resultado una expresión diferencial del transgén, y que tanto la identidad del

aglutinante como la identidad del transgén son variables importantes en la eficacia de la partícula viral.

Ejemplo 6: Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* que albergan aglutinante del CD7 transducen las PBMC.

Las células PBMC humanas se mantuvieron en medio X-Vivo10 con 5 % de suero humano y 20 ng/ml de IL-2 humana. Las células de primates no humanos se mantuvieron en medio RPMI con 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep con 1 mM de piruvato de sodio y 100 unidades/ml de hIL-2. Se usó lentivirus concentrado para infectar células de primates humanos y no humanos. La proteína VSV-G utilizada fue una proteína VSV-G variante que alberga una mutación para evitar la unión de VSV-G al LDL-R. La VSV-G variante se denota VSV-G* y corresponde a VSV-G (I182E, T214N, T352A) (p. ej., sec. con núm. de ident.: 23), como se proporciona en la presente. En el presente ejemplo se utilizó un constructo aglutinante del CD7. El aglutinante del CD7 fue como se proporcionó en la presente. El medio se reemplazó 24 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo el día 7 después de la transducción para determinar la transducción CAR. La expresión de CAR se observó en todas las PBMC de primates humanos y no humanos evaluadas (Figura 10A) en comparación con el aglutinante solo (Figura 10B) que no muestra transducción.

Los datos también se presentan como porcentaje de expresión CAR vs multiplicidad de infección (Figura 10C).

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los lentivirus pseudotipificados VSV-G* son capaces de transducir con éxito una variedad de PMBC de primates humanos y no humanos.

Ejemplo 7: Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* que albergan un aglutinante del CD7 exhiben una transducción mínima fuera de la diana.

La transducción fuera de la diana de células B a través de constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* que utilizan aglutinantes del CD7 como se proporciona en la presente se evaluó en varias poblaciones de células B. La proteína VSV-G utilizada fue una proteína VSV-G variante que alberga una mutación para evitar la unión de VSV-G al LDL-R. La VSV-G variante se denota VSV-G* y corresponde a VSV-G (I182E, T214N, T352A) (p. ej., sec. con núm. de ident.: 23), como se proporciona en la presente. Las células B se mantuvieron en medio X-Vivo10 con 5 % de suero humano y 20 ng/ml de IL-2 humana. Las células de primates no humanos se mantuvieron en medio RPMI con 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep con 1 mM de piruvato de sodio y 100 unidades/ml de hIL-2. Se usó lentivirus concentrado para infectar las diversas poblaciones de células B. En el presente ejemplo se utilizó un constructo aglutinante del CD7. El aglutinante

del CD7 fue como se proporcionó en la presente. El medio se reemplazó 24 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo el día 5 después de la transducción para determinar la transducción GFP. Como control, las células SupT1 también se infectaron con los mismos constructos lentivirales. Ninguna de las poblaciones de células B evaluadas demostró ningún nivel significativo de expresión de GFP (Figura 11A).

También se evaluaron de manera similar los constructos lentivirales que suministran un transgén CAR20-T2A-GFP. Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* que utilizan el aglutinante del CD7 aun exhibían una transducción mínima fuera de la diana de células B en todas las poblaciones celulares probadas (Figura 11B). El porcentaje de células positivas CAR-T2A-GFP solo superó el 1 % en línea DB a las concentraciones lentivirales más altas utilizadas.

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los i) lentivirus pseudotipificados VSV-G* que utilizan los aglutinantes del CD7 de la presente descripción tienen una transducción baja fuera de la diana de células B y ii) el suministro de un transgén CAR20 en lugar de un transgén GFP no aumenta significativamente la transducción fuera de la diana en células B.

Ejemplo 8: Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* con carga útil del transgén CD20-CAR destruyen células de linfoma positivas para CD20 *in vitro*

Se evaluó la capacidad de los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* con un transgén CD20-CAR para destruir *in vitro* las células de linfoma CD20 positivas. Los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* utilizaron aglutinantes del CD7 como se proporciona en la presente. La proteína VSV-G utilizada fue una proteína VSV-G variante que alberga una mutación para evitar la unión de VSV-G al LDL-R. La VSV-G variante se denota VSV-G* y corresponde a VSV-G (I182E, T214N, T352A) (p. ej., sec. con núm. de ident.: 23), como se proporciona en la presente. Las PBMC humanas se transducían con un constructo lentiviral portador de un transgén CD20-CAR (CAR20). Los transgenes CAR20 comprendían dominios de unión a antígeno de la sec. con núm. de ident.: 75 o sec. con núm. de ident.: 76. A continuación, se añadieron células CD20 de linfoma positivas a las células CAR20 en una proporción determinada de efector a diana (E:T, por sus siglas en inglés). Todos los constructos lentivirales probados produjeron una destrucción dependiente de la dosis de células de linfoma CD20 positivas (Figura 12)

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los lentivirus pseudotipificados VSV-G* que utilizan los

aglutinantes del CD7 de la presente descripción no solo transducen las células diana apropiadas como se demostró en los ejemplos anteriores, sino que también producen una destrucción robusta y dependiente de la dosis de células de linfoma positivas para CD20 *in vivo.*

Ejemplo 9: Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* agotan las células B y eliminan los tumores establecidos en ratones.

Se evaluó la capacidad de los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* para agotar las poblaciones de células B *in vivo.* Los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* utilizaron aglutinantes del CD7 como se proporciona en la presente. La proteína VSV-G utilizada fue una proteína VSV-G variante que alberga una mutación para evitar la unión de VSV-G al LDL-R. La VSV-G variante se denota VSV-G* y corresponde a VSV-G (I182E, T214N, T352A) (p. ej., sec. con núm. de ident.: 23, sec. con núm. de ident.: 25), como se proporciona en la presente. A los ratones se les inyectaron partículas lentivirales que expresaban un transgén GFP, o un transgén CD20-CAR. Los ratones utilizados fueron ratones NSG huCD34 que tienen células T y B humanas circulantes. Los ratones que recibieron constructos lentivirales que expresaban GFP no vieron pérdida de células B CD20 (Figura 13A) o CD19 (Figura 13B). Los ratones que recibieron el

transgén CD20-CAR vieron una pérdida dramática y sostenida de células B durante tres semanas como lo muestra una pérdida dramática tanto de células B CD20 positivas (Figura 13A) como de células B CD19 positivas (Figura 13B).

Para caracterizar aún más la eficacia *in vivo* de las partículas virales, se evaluó la capacidad de constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* para prevenir la formación de tumores. A los ratones se les inyectaron partículas virales que expresaban un transgén GFP o un transgén CD20-CAR el Día 1 del protocolo. El Día 9, a los ratones se les infundió células tumorales Raji y se monitoreó la progresión tumoral. El protocolo experimental ilustrado en la Figura 14A. Los ratones que no recibieron tratamiento o constructos lentivirales que expresaban GFP demostraron un desarrollo y diseminación tumoral progresivos según lo determinado por las imágenes IVIS. En contraste, los ratones que recibieron constructos lentivirales que expresan el transgén CD20-CAR no demostraron desarrollo tumoral después de la infusión de células Raji (Figura 14B).

También se evaluó la capacidad de las partículas virales para afectar tumores establecidos *in vivo*. Los ratones fueron infundidos con células tumorales Raji en el Día 0 del protocolo. Los ratones se humanizaron mediante injerto de PBMC humana el Día 5 del protocolo, y a los ratones no se les inyectó partículas virales (control) o se les inyectó partículas virales que expresaban un

transgén CD20-CAR el Día 6 del protocolo. La progresión tumoral se monitorizó a través del Día 30 del protocolo. El protocolo experimental se ilustra en la Figura 15A. Los ratones de control y tratados con virus demostraron una carga tumoral comparable el Día 5 (antes de la administración del virus), el Día 7 y el Día 8 según lo determinado por imágenes IVIS, lo que indica que se establecieron tumores Raji en ambos grupos. En el Día 12, los ratones de control continuaron exhibiendo un incremento en la carga tumoral, mientras que los ratones tratados con virus exhibieron una disminución dramática en la carga tumoral. La disminución de la carga tumoral se sostuvo a lo largo de la duración del experimento (Figura 15B).

Estos ejemplos y modalidades demuestran que los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* de la presente descripción son capaces de dirigirse adecuadamente a las células B *in vivo*, prevenir la formación de tumores *in vivo*, y eliminar tumores establecidos *in vivo*.

Ejemplo 10: Los lentivirus pseudotipificados VSV-G* agotan las células B en primates no humanos.

También se evaluó la capacidad de constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* para agotar las poblaciones de células B in vivo en primates no humanos (macacos). Los constructos lentivirales pseudotipificados con VSV-G* utilizaron aglutinantes del CD7 como se

proporciona en la presente. La proteína VSV-G utilizada fue una proteína VSV-G variante que alberga una mutación para evitar la unión de VSV-G al LDL-R. La VSV-G variante se denota VSV-G* y corresponde a VSV-G (I182E, T214N, T352A) (p. ej., sec. con núm. de ident.: 23), como se proporciona en la presente. A los macacos se les inyectaron partículas lentivirales en el Día 0 del protocolo y se monitorizaron sus células CD20+. La inyección de las partículas lentivirales da como resultado un agotamiento de células B en 6/6 macacos ensayados.

Ejemplo 11: Beneficio aditivo de combinar I182E con variaciones de mutación adicionales

Las variaciones de los residuos de mutación puntuales se cruzaron con los residuos cargados para crear 57 variaciones posibles (*ver* Tabla 9). I347 y T352 se identificaron como residuos adicionales de interacción de sitio de unión con LDL-R, y se planteó la hipótesis de que una carga negativa podría actuar de manera similar. Los datos piloto mostrados en la Figura 16 combinan el I182E de buen estado con I347G y T352E o I182E con T352Q/E. Esto dio como resultado un posible bajo nivel de beneficio aditivo a variaciones adicionales (*no estadísticamente significativas*).

Tabla 9: Residuos de mutación puntual cruzados con residuos cargados para ilustrar 57 sustituciones posibles.

NATIVO	NÚMERO	CARGA1	CARGA2	CARGA3	CARGA4	ALT1	ALT2	ALT3	ALT4
H	8	D	E	K	R	H8D	H8E	H8K	H8R
N	9	D	E	K	R	N9D	N9E	N9K	N9R
Q	10	D	E	K	R	Q10D	Q10E		
K	47	D	E	K	R	K47D	K47E		
K	50	D	E	K	R	K50D	K50E		
A	51	D	E	K	R	A51D	A51E	A51K	A51R
S	179	D	E	K	R	S179D	S179E	S179K	S179R
N	180	D	E	K	R	N180D	N180E	N180K	N180R
I	182	D	E	K	R	I182D		I182K	I182R
S	183	D	E	K	R	S183D	S183E	S183K	S183R
M	184	D	E	K	R	M184D	M184E	M184K	M184R
Y	209	D	E	K	R	Y209D	Y209E	Y209K	Y209R
I	347	D	E	K	R	I347D	I347E	I347K	I347R
T	350	D	E	K	R	T350D	T350E	T350K	T350R
T	352	D	E	K	R	T352D	T352E	T352K	T352R
E	353	D	E	K	R			E353K	E353R
R	354	D	E	K	R	R354D	R354E		

Ejemplo 12: Constructos de mutantes VSV-G que comprenden sustituciones cargadas adicionales

Diversos mutantes VSV-G de acuerdo con la Tabla 9 serán constructos y se incorporarán en los lentivirus como se proporciona en la presente y como se detalla en los ejemplos anteriores. Brevemente, se transfectarán un total de 5 plásmidos: (1) plásmido que expresa la glicoproteína VSV-G mutante, (2) plásmido que expresa la proteína aglutinante (3) plásmido que expresa el genoma de transferencia lentiviral que codifica la carga de interés,

(4) plásmido que expresa gag-pol, y (5) plásmido que expresa rev. El sobrenadante celular transfectado se recolectará 48 horas después. El virus en el sobrenadante celular se concentrará por centrifugación a través de un cojín de sacarosa y se resuspenderá en PBS. Las mutaciones de acuerdo con la Tabla 9 pueden estar en cualquier combinación. Por ejemplo, cualquier mutación proporcionada en H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 en la Tabla 9 puede proporcionarse ya sea de manera aislada o en cualquier combinación con una o más mutaciones adicionales proporcionadas en la Tabla 9. Por ejemplo, el VSV-G mutante puede comprender una mutación en cualquiera de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se proporciona en la Tabla 9, puede comprender mutaciones en cualquiera de las dos de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se proporciona en la Tabla 9, pueden comprender mutaciones en cualquiera de las tres de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se proporciona en la Tabla 9, puede comprender mutaciones en cualquiera de las cuatro de H8, N9, Q10, K47, A51, S179, N180, I182, S183, M184, Y209, I347, T350, T352, E353, o R354 como se proporciona en la Tabla 9, etc.

Se evaluará la capacidad de los constructos mutantes adicionales para impulsar la transducción de un

transgén CD20 CAR, en presencia o ausencia de una entidad de direccionamiento como se proporciona en la presente y como se detalla en los ejemplos anteriores. Brevemente, se realizará una serie de diluciones 10 veces (en medios de cultivo celular) del lentivirus concentrado y se usará para infectar SupT1 y PBMC humanas activadas. El medio se reemplazó 6 horas después, y las células transducidas se analizaron por citometría de flujo los días 4 y 7 después de la transducción. Las células se teñirán con una tinción de viabilidad y un anticuerpo anti-CD7 para detectar células CD7 positivas (PeCy7 CD7 antihumano de ratón, clon CD7-6B7, BD Biosciences). Se medirá la expresión de la carga de interés (*p. ej.* CD20 CAR o GFP) para calcular la eficiencia de transducción.

Cualquier combinación de mutación que dé como resultado un perfil de selectividad mejorado se evaluará adicionalmente de acuerdo con los ejemplos anteriores. El perfil de selectividad mejorado puede ser a través de una reducción adicional en la transducción en ausencia de una entidad de direccionamiento o un aumento de la transducción en presencia de una entidad de direccionamiento o ambas.

Esta especificación contiene numerosas citas a patentes, solicitudes de patentes y publicaciones. Cada uno de ellos se incorpora como referencia para todos los fines.

La especificación también hace referencia a diversas secuencias, tales como las proporcionadas en la presente y a continuación.

VSV-G Indiana longitud completa WT:

MKCLLYLAFLFIGVNCKFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTAL
QVKMPKSHKAIQADGWMCHASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQ
TKQGTWLNPGFPPQSCGYATVTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSN
YICPTVHNSTTWHSDYKVKGLCDSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAY
ETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVWFEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDV
SLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGLPISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYF
ETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTERELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFP
LYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDAASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEG
WFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHLCIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK
(sec. con núm. de ident.: 1)

Ectodominio del VSV-G de Indiana WT:

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC
HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT
VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC
DSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW
FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL
PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER
ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA
ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL
CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 2)

Ectodominio del VSV-G de Indiana I182A:

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC
HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT
VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC
DSNLASMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW
FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL
PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER
ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA
ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL
CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 3)

Ectodominio del VSV-G de Indiana I182D:

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC
HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT
VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC
DSNLDSMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW
FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL
PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER
ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA
ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL
CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 4)

Ectodominio del VSV-G de Indiana I182E:

KFTIVFPHNQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC
HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT
VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC
DSNLESMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW
FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL
PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 5)

Ectodominio del VSV-G de Indiana H8A + K47Q:

KFTIVFPANQKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPQSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 6)

Ectodominio del VSV-G de Indiana Q10A:

KFTIVFPHNAKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 7)

Ectodominio del VSV-G de Indiana Q10R:

KFTIVFPHNRKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 8)

Ectodominio del VSV-G de Indiana Q10K:

KFTIVFPHNKKGNWKNVPSNYHYCPSSSDLNWHNDLIGTALQVKMPKSHKAIQADGWMC

HASKWVTTCDFRWYGPKYITHSIRSFTPSVEQCKESIEQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAT

VTDAEAVIVQVTPHHVLVDEYTGEWVDSQFINGKCSNYICPTVHNSTTWHSDYKVKGLC

DSNLISMDITFFSEDGELSSLGKEGTGFRSNYFAYETGGKACKMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDLFAAARFPECPEGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAGL

PISPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAAPILSRMVGMISGTTTER

ELWDDWAPYEDVEIGPNGVLRTSSGYKFPLYMIGHGMLDSDLHLSSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDESLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSSWKSSIASFFFIIGLIIGLFLVLRVGIHL

CIKLKHTKKRQIYTDIEMNRLGK (sec. con núm. de ident.: 9)

Longitud completa WT del VSV-G de Nueva Jersey:

MLSYLIFALVVSPILGKIEIVFPQHTTGDWKRVPHEYNYCPTSADKNSHGTQTGIPV

ELTMPKGLTTHQVDGFMCHSALWMTTCDFRWYGPKYITHSIHNEEPTDYQCLEAIKA

YKDGVSFNPGFPPQSCGYGTVTDAEAHIVTVTPHSVKVDEYTGEWIDPHFIGGRCKG

QICETVHNSTKWFTSSDGESVCSQLFTLVGGTFFSDSEEITSMGLPETGIRSNYFPY

VSTEGICKMPFCRKPGYKLKNDLWFQITDPDLDKTVRDLPHIKDCDLSSSIVTPGEH

ATDISLISDVERILDYALCQNTWSKIEAGEPITPVDLSYLGPKNPGAGPVFTIINGS

LHYFMSKYLRVELESPVIPRMEGKVAGTRIVRQLWDQWFPFGEVEIGPNGVLKTKQG

YKFPLHIIGTGEVDNDIKMERIVKHWEHPHIEAAQTFLKKDDTEEVLYYGDTGVSKN

PVELVEGWFSGWRSSIMGVLAVIIGFVILIFLIRLIGVLSSLFRQKRRPIYKSDVEM

AHFR (sec. con núm. de ident.: 10)

Ectodominio del VSV-G de Nueva Jersey WT:

KIEIVFPQHTTGDWKRVPHEYNYCPTSADKNSHGTQTGIPVELTMPKGLTTHQVDGFMC

HSALWMTTCDFRWYGPKYITHSIHNEEPTDYQCLEAIKAYKDGVSFNPGFPPQSCGYGT

VTDAEAHIVTVTPHSVKVDEYTGEWIDPHFIGGRCKGQICETVHNSTKWFTSSDGESVC

SQLFTLVGGTFFSDSEEITSMGLPETGIRSNYFPYVSTEGICKMPFCRKPGYKLKNDLW

FQITDPDLDKTVRDLPHIKDCDLSSSIVTPGEHATDISLISDVERILDYALCQNTWSKI

EAGEPITPVDLSYLGPKNPGAGPVFTIINGSLHYFMSKYLRVELESPVIPRMEGKVAGT

RIVRQLWDQWFPFGEVEIGPNGVLKTKQGYKFPLHIIGTGEVDNDIKMERIVKHWEHPH

IEAAQTFLKKDDTEEVLYYGDTGVSKNPVELVEGWFSGWRSSIMGVLAVIIGFVILIFL

IRLIGVLSSLFRQKRRPIYKSDVEMAHFR (sec. con núm. de ident.: 11)

Longitud completa WT del VSV-G de Marraba:

MLRLFLFCFLALGAHSKFTIVFPHHQKGNWKNVPSTYHYCPSSSDQNWHNDLTGVSL

HVKIPKSHKAIQADGWMCHAAKWVTTCDFRWYGPKYITHSIHSMSPTLEQCKTSIEQ

TKQGVWINPGFPPQSCGYATVTDAEVVVVQATPHHVLVDEYTGEWIDSQLVGGKCSK

EVCQTVHNSTVWHADYKITGLCESNLASVDITFFSEDGQKTSLGKPNTGFRSNHFAY

ESGEKACRMQYCTQWGIRLPSGVWFELVDKDLFQAAKLPECPRGSSISAPSQTSVDV

SLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAKLPVSPVDLSYLAPKNPGSGPAFTIINGTLKYF

ETRYIRVDISNPIIPHMVGTMSGTTTERELWNDWYPYEDVEIGPNGVLKTPTGFKFP

LYMIGHGMLDSDLHKSSQAQVFEHPHAKDAASQLPDDETLFFGDTGLSKNPVELVEG

WFSSWKSTLASFFLIIGLGVALIFIIRIIVAIRYKYKGRKTQKIYNDVEMSRLGNK

(sec. con núm. de ident.: 12)

Ectodominio del VSV-G de Marraba WT:

KFTIVFPHHQKGNWKNVPSTYHYCPSSSDQNWHNDLTGVSLHVKIPKSHKAIQADGWMC

HAAKWVTTCDFRWYGPKYITHSIHSMSPTLEQCKTSIEQTKQGVWINPGFPPQSCGYAT

VTDAEVVVVQATPHHVLVDEYTGEWIDSQLVGGKCSKEVCQTVHNSTVWHADYKITGLC

ESNLASVDITFFSEDGQKTSLGKPNTGFRSNHFAYESGEKACRMQYCTQWGIRLPSGVW

FELVDKDLFQAAKLPECPRGSSISAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAKL

PVSPVDLSYLAPKNPGSGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDISNPIIPHMVGTMSGTTTER

ELWNDWYPYEDVEIGPNGVLKTPTGFKFPLYMIGHGMLDSDLHKSSQAQVFEHPHAKDA

ASQLPDDETLFFGDTGLSKNPVELVEGWFSSWKSTLASFFLIIGLGVALIFIIRIIVAI

RYKYKGRKTQKIYNDVEMSRLGNK (sec. con núm. de ident.: 13)

Longitud completa WT del VSV-G de Carajas:

MKMKMVIAGLILCIGILPAIGKITISFPQSLKGDWRPVPKGYNYCPTSADKNLHGDL

IDIGLRLRAPKSFKGISADGWMCHAARWITTCDFRWYGPKYITHSIHSFRPSNDQCK

EAIRLTNEGNWINPGFPPQSCGYASVTDSESVVVTVTKHQVLVDEYSGSWIDSQFPG

GSCTSPICDTVHNSTLWHADHTLDSICDQEFVAMDAVLFTESGKFEEFGKPNSGIRS

NYFPYESLKDVCQMDFCKRKGFKLPSGVWFEIEDAEKSHKAQVELKIKRCPHGAVIS

APNQNAADINLIMDVERILDYSLCQATWSKIQNKEALTPIDISYLGPKNPGPGPAFT

IINGTLHYFNTRYIRVDIAGPVTKEITGFVSGTSTSRVLWDQWFPYGENSIGPNGLL

KTASGYKYPLFMVGTGVLDADIHKLGEATVIEHPHAKEAQKVVDDSEVIFFGDTGVS

KNPVEVVEGWFSGWRSSLMSIFGIILLIVCLVLIVRILIALKYCCVRHKKRTIYKED

LEMGRIPRRA (sec. con núm. de ident.: 14)

Ectodominio del VSV-G de Carajas WT:

KITISFPQSLKGDWRPVPKGYNYCPTSADKNLHGDLIDIGLRLRAPKSFKGISADGWMC

HAARWITTCDFRWYGPKYITHSIHSFRPSNDQCKEAIRLTNEGNWINPGFPPQSCGYAS

VTDSESVVVTVTKHQVLVDEYSGSWIDSQFPGGSCTSPICDTVHNSTLWHADHTLDSIC

DQEFVAMDAVLFTESGKFEEFGKPNSGIRSNYFPYESLKDVCQMDFCKRKGFKLPSGVW

FEIEDAEKSHKAQVELKIKRCPHGAVISAPNQNAADINLIMDVERILDYSLCQATWSKI

QNKEALTPIDISYLGPKNPGPGPAFTIINGTLHYFNTRYIRVDIAGPVTKEITGFVSGT

STSRVLWDQWFPYGENSIGPNGLLKTASGYKYPLFMVGTGVLDADIHKLGEATVIEHPH

AKEAQKVVDDSEVIFFGDTGVSKNPVEVVEGWFSGWRSSLMSIFGIILLIVCLVLIVRI

LIALKYCCVRHKKRTIYKEDLEMGRIPRRA (sec. con núm. de ident.: 15)

Longitud completa WT del VSV-G de Alagoa:

MTPAFILCMLLAGSSWAKFTIVFPQSQKGDWKDVPPNYRYCPSSADQNWHGDLLGVN

IRAKMPKVHKAIKADGWMCHAAKWVTTCDYRWYGPQYITHSIHSFIPTKAQCEESIK

QTKEGVWINPGFPPKNCGYASVSDAESIIVQATAHSVMIDEYSGDWLDSQFPTGRCT

GSTCETIHNSTLWYADYQVTGLCDSALVSTEVTFYSEDGLMTSIGRQNTGYRSNYFP

YEKGAAACRMKYCTHEGIRLPSGVWFEMVDKELLESVQMPECPAGLTISAPTQTSVD

VSLILDVERMLDYSLCQETWSKVHSGLPISPVDLGYIAPKNPGAGPAFTIVNGTLKY

FDTRYLRIDIEGPVLKKMTGKVSGTPTKRELWTEWFPYDDVEIGPNGVLKTPEGYKF

PLYMIGHGLLDSDLQKTSQAEVFHHPQIAEAVQKLPDDETLFFGDTGISKNPVEVIE

GWFSNWRSSVMAIVFAILLLVITVLMVRLCVAFRHFCCQKRHKIYNDLEMNQLRR

(sec. con núm. de ident.: 16)

Ectodominio del VSV-G de Alagoa WT:

KFTIVFPQSQKGDWKDVPPNYRYCPSSADQNWHGDLLGVNIRAKMPKVHKAIKADGWM

CHAAKWVTTCDYRWYGPQYITHSIHSFIPTKAQCEESIKQTKEGVWINPGFPPKNCGY

ASVSDAESIIVQATAHSVMIDEYSGDWLDSQFPTGRCTGSTCETIHNSTLWYADYQVT

GLCDSALVSTEVTFYSEDGLMTSIGRQNTGYRSNYFPYEKGAAACRMKYCTHEGIRLP

SGVWFEMVDKELLESVQMPECPAGLTISAPTQTSVDVSLILDVERMLDYSLCQETWSK

VHSGLPISPVDLGYIAPKNPGAGPAFTIVNGTLKYFDTRYLRIDIEGPVLKKMTGKVS

GTPTKRELWTEWFPYDDVEIGPNGVLKTPEGYKFPLYMIGHGLLDSDLQKTSQAEVFH

HPQIAEAVQKLPDDETLFFGDTGISKNPVEVIEGWFSNWRSSVMAIVFAILLLVITVL

MVRLCVAFRHFCCQKRHKIYNDLEMNQLRR (sec. con núm. de ident.: 17)

Longitud completa WT del VSV-G de Cocal:

MNFLLLTFIVLPLCSHAKFSIVFPQSQKGNWKNVPSSYHYCPSSSDQNWHNDLLGIT

MKVKMPKTHKAIQADGWMCHAAKWITTCDFRWYGPKYITHSIHSIQPTSEQCKESIK

QTKQGTWMSPGFPPQNCGYATVTDSVAVVVQATPHHVLVDEYTGEWIDSQFPNGKCE

TEECETVHNSTVWYSDYKVTGLCDATLVDTEITFFSEDGKKESIGKPNTGYRSNYFA

YEKGDKVCKMNYCKHAGVRLPSGVWFEFVDQDVYAAAKLPECPVGATISAPTQTSVD

VSLILDVERILDYSLCQETWSKIRSKQPVSPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKY

FETRYIRIDIDNPIISKMVGKISGSQTERELWTEWFPYEGVEIGPNGILKTPTGYKF

PLFMIGHGMLDSDLHKTSQAEVFEHPHLAEAPKQLPEEETLFFGDTGISKNPVELIE

GWFSSWKSTVVTFFFAIGVFILLYVVARIVIAVRYRYQGSNNKRIYNDIEMSRFRK

(sec. con núm. de ident.: 18)

Ectodominio del VSV-G de COCAL WT:

KFSIVFPQSQKGNWKNVPSSYHYCPSSSDQNWHNDLLGITMKVKMPKTHKAIQADGWMC

HAAKWITTCDFRWYGPKYITHSIHSIQPTSEQCKESIKQTKQGTWMSPGFPPQNCGYAT

VTDSVAVVVQATPHHVLVDEYTGEWIDSQFPNGKCETEECETVHNSTVWYSDYKVTGLC

DATLVDTEITFFSEDGKKESIGKPNTGYRSNYFAYEKGDKVCKMNYCKHAGVRLPSGVW

FEFVDQDVYAAAKLPECPVGATISAPTQTSVDVSLILDVERILDYSLCQETWSKIRSKQ

PVSPVDLSYLAPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRIDIDNPIISKMVGKISGSQTER

ELWTEWFPYEGVEIGPNGILKTPTGYKFPLFMIGHGMLDSDLHKTSQAEVFEHPHLAEA

PKQLPEEETLFFGDTGISKNPVELIEGWFSSWKSTVVTFFFAIGVFILLYVVARIVIAV

RYRYQGSNNKRIYNDIEMSRFRK (sec. con núm. de ident.: 19)

Longitud completa WT del VSV-G de Morreton:

MLVLYLLLSLLALGAQCKFTIVFPHNQKGNWKNVPANYQYCPSSSDLNWHNGLIGTS

LQVKMPKSHKAIQADGWMCHAAKWVTTCDFRWYGPKYVTHSIKSMIPTVDQCKESIA

QTKQGTWLNPGFPPQSCGYASVTDAEAVIVKATPHQVLVDEYTGEWVDSQFPTGKCN

KDICPTVHNSTTWHSDYKVTGLCDANLISMDITFFSEDGKLTSLGKEGTGFRSNYFA

YENGDKACRMQYCKHWGVRLPSGVWFEMADKDIYNDAKFPDCPEGSSIAAPSQTSVD

VSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAHLPISPVDLSYLSPKNPGTGPAFTIINGTLKY

FETRYIRVDIAGPIIPQMRGVISGTTTERELWTDWYPYEDVEIGPNGVLKTATGYKF

PLYMIGHGMLDSDLHISSKAQVFEHPHIQDAASQLPDDETLFFGDTGLSKNPIELVE

GWFSGWKSTIASFFFIIGLVIGLYLVLRIGIALCIKCRVQEKRPKIYTDVEMNRLDR

(sec. con núm. de ident.: 20)

Ectodominio del VSV-G de Morreton WT:

KFTIVFPHNQKGNWKNVPANYQYCPSSSDLNWHNGLIGTSLQVKMPKSHKAIQADGWMC

HAAKWVTTCDFRWYGPKYVTHSIKSMIPTVDQCKESIAQTKQGTWLNPGFPPQSCGYAS

VTDAEAVIVKATPHQVLVDEYTGEWVDSQFPTGKCNKDICPTVHNSTTWHSDYKVTGLC

DANLISMDITFFSEDGKLTSLGKEGTGFRSNYFAYENGDKACRMQYCKHWGVRLPSGVW

FEMADKDIYNDAKFPDCPEGSSIAAPSQTSVDVSLIQDVERILDYSLCQETWSKIRAHL

PISPVDLSYLSPKNPGTGPAFTIINGTLKYFETRYIRVDIAGPIIPQMRGVISGTTTER

ELWTDWYPYEDVEIGPNGVLKTATGYKFPLYMIGHGMLDSDLHISSKAQVFEHPHIQDA

ASQLPDDETLFFGDTGLSKNPIELVEGWFSGWKSTIASFFFIIGLVIGLYLVLRIGIAL

CIKCRVQEKRPKIYTDVEMNRLDR (sec. con núm. de ident.: 21)

Fc de IgG1 (Núm. de acceso (P01857)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG

SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (sec. con

núm. de ident.: 26)

Fc de IgG2 (Núm. de acceso AAN76043)

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV

FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST

FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEM

TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW

QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (sec. con núm. de ident.: 27)

Fc de IgG4 (Núm. de acceso (AAB59394)

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS

VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE

MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR

WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (sec. con núm. de ident.: 28)

Enlazador CAR

SGLD (sec. con núm. de ident.: 90)

Dominio coestimulador 41BB

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (sec. con núm. de ident.: 91)

Dominio de señalización Zeta CD3

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG

LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

(sec. con núm. de ident.: 92)

Tabla de secuencias CDR adicionales

Sec. con núm. de ident.	**Secuencia**	**Descripción**
106	SSWIG	CD19AB1 HCDR1 Kabat
107	IIYPDDSDTRYSPSFQG	CD19AB1 HCDR2 Kabat
96	HVTMIWGVIIDF	CD19AB1 HCDR3 Kabat
97	RASQGISSALA	CD19AB1 LCDR1 Kabat
98	DASSLES	CD19AB1 LCDR2 Kabat
99	QQFNSYPYT	CD19AB1 LCDR3 Kabat
108	GYSFSSSW	CD19AB1 HCDR1 IMGT
109	IYPDDSDT	CD19AB1 HCDR2 IMGT

Sec. con núm. de ident.	Secuencia	Descripción
110	ARHVTMIWGVIIDF	CD19AB1 HCDR3 IMGT
111	QGISSA	CD19AB1 LCDR1 IMGT
-	DA	CD19AB1 LCDR2 IMGT
99	QQFNSYPYT	CD19AB1 LCDR3 IMGT
112	SYAIS	CD19AB2 HCDR1 Kabat
113	GIIPIFGTTNYAQQFQG	CD19AB2 HCDR2 Kabat
102	EAVAADWLDP	CD19AB2 HCDR3 Kabat
103	RASQSVSSSYLA	CD19AB2 LCDR1 Kabat
104	GASSRAT	CD19AB2 LCDR2 Kabat
105	QQYGSSRFT	CD19AB2 LCDR3 Kabat
114	GGTFSSYA	CD19AB2 HCDR1 IMGT
115	IIPIFGIT	CD19AB2 HCDR2 IMGT
116	AREAVAADWLDP	CD19AB2 HCDR3 IMGT
117	QSVSSSY	CD19AB2 LCDR1 IMGT
-	GA	CD19AB2 LCDR2 IMGT
105	QQYGSSRFT	CD19AB2 LCDR3 IMGT