

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un
5 ligando polipeptídico que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado que tiene una secuencia de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2 y en el que el IFN $\alpha 2b$ aglicosilado comprende además una o más sustituciones o deleciones de
10 aminoácidos que atenúan la actividad del IFN $\alpha 2b$ aglicosilado.
2. Polipéptido de fusión según la reivindicación 1, en el que la secuencia del IFN $\alpha 2b$ aglicosilado es SEQ ID NO: 1 en la que el residuo en la posición 106 se selecciona del grupo que consiste en A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V,
15 W e Y.
3. El polipéptido de fusión según la reivindicación 1 o 2, en el que la secuencia del IFN $\alpha 2b$ aglicosilado es SEQ ID NO: 1 en la que el residuo en la posición 106 es A.
4. Polipéptido de fusión según cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 3, en el que la secuencia del IFN $\alpha 2b$ aglicosilado es SEQ ID NO: 1 modificada por mutacion(es) atenuantes seleccionadas del grupo que consiste en L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E,

K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A,
(L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A,
H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A,
Y85A y Y89A,) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A,
5 Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A,
Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A
y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R
en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, (R117A y R120A) L,
N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D,
10 E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y, delección de los residuos
L161 a E165.

5. Polipéptido de fusión según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, en el que la secuencia del IFN α 2b
aglicosilado es SEQ ID NO: 2 modificada por la o las mutaciones
15 atenuantes seleccionadas del grupo que consiste en L15A, R22A,
R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K,
R33Q, H34A, Q40A, D113R, L116A, R119A, R119E, R124A, R124E,
K130A, E131A, K132A, K133A, M147A, R148A, S149A, L152A, N155A,
(L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M147A, H57Y, E58N y Q61S), (L152A,
20 H57Y, E58N y Q61S), (R143A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A,
Y85A y Y89A,) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D113A), (N65A, L80A,
Y85A, Y89A y L116A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R1190A), (Y85A,
Y89A y D113A), (D113A y R119A), (L116A y R119A), (L116A, R119A
y K120A), (R119A y K120A), (R119E y K120E), sustitución de R

en la posición 143 por A, D, E, G, H, I, K, R119A y R119A, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 144 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y, delección de los residuos L160 a E164.

5 6. El polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la secuencia del IFN α 2b aglicosilado se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3 a 30 y SEQ ID NO: 32 a 47.

7. Polipéptido de fusión según cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 6, en el que el antígeno asociado a la superficie celular se selecciona del grupo que consiste en CD38, CD138, ligando RANK, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL-6R, Blys (BAFF), BCMA, HLA-SR, HLA-DR, quinínógeno, beta2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2,
15 integrina alfa4, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD9, CD9, CD9, CD9, CD9, CD9, CD9, CD9, CD83, CD86, CD96, HLA, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CD11c, CD19, CD52, CD14, FSP1, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, CD36 (receptor de la transferrina), CD36 (receptor de la trombospondina), CD34, CD45R0, CD45RA, CD115, CD31
20 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de transferrina), ASGR2, FSP1, RTI140/Ti-alfa, HTI56, receptor de VEGF, CD241, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240.

8. El polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el ligando polipeptídico es un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo.
9. El polipéptido de fusión según cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 8, en el que el ligando polipeptídico es un anticuerpo que se une a CD38.
10. El polipéptido de fusión según la reivindicación 9, en el que la secuencia V_H del anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 48 a 56 y 58.
- 10 11. El polipéptido de fusión según se reivindica en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, en el que la secuencia V_L del anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 81, 82 y 84.
12. El polipéptido de fusión según cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 11, en el que el primer dominio está unido al segundo dominio a través de un enlace peptídico.
13. El polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el primer dominio está unido al segundo dominio directamente a través de un enlace
20 peptídico.
14. El polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el extremo C del primer dominio está unido al extremo N del segundo dominio.

15. Un polipéptido de fusión que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 31, 61 a 77, 83 y 87, y una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 81, 82 y 84.
- 5 16. Un polipéptido de fusión que comprende SEQ ID NO: 87 y SEQ ID NO: 81.
17. Una composición que comprende el polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 18. Un método para tratar un tumor en un sujeto que comprende administrar al sujeto el polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la composición según la reivindicación 17, en el que el primer dominio del polipéptido de fusión se une a las células del tumor.
- 15 19. Un método para tratar un tumor en un sujeto según la reivindicación 18, en el que el tumor se selecciona de mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin
20. El uso del polipéptido de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el tratamiento de un tumor en el
- 20 que el primer dominio del polipéptido de fusión se une a las células del tumor.
21. El uso del polipéptido de fusión según se reivindica en 20 en el tratamiento de cáncer en el que el cáncer es mieloma múltiple o linfoma de no Hodgkin.

22. Un polinucleótido(s) aislado que codifica el polipéptido(s) de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
23. Un vector que comprende uno o más de los polinucleótidos
5 de la reivindicación 22.
24. Una célula transformada que comprende el vector de la reivindicación 23.
25. Un método para generar un polipéptido de fusión IFN α 2b atenuado con ligando polipeptídico en células de mamífero, en
10 el que el polipéptido de fusión IFN α 2b atenuado con ligando polipeptídico tiene una heterogeneidad reducida y/o una unión a FcRn mejorada y/o una selectividad específica mejorada, comprendiendo el método cultivar una célula de mamífero recombinante que comprende uno o más polinucleótidos que
15 codifican el polipéptido de fusión IFN α 2b atenuado con ligando de polipéptido en el que T106 de la secuencia de IFN α 2b se reemplaza con otro aminoácido o se deletiona de tal manera que al momento de la expresión el componente IFN α 2b de la proteína de fusión está aglicosilado.