

Reivindicaciones

1. Un adenovirus oncolítico de replicación competente del grupo B con selectividad para células cancerosas, caracterizado porque el adenovirus comprende un transgen bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgen comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7, y dicho transgén está localizado entre el codón de detención y el sitio de reconocimiento poliA del gen del adenovirus L5 y el codón de detención y el sitio de reconocimiento poliA del gen del adenovirus E4,

en donde dicho transgén esta bajo el control del promotor tardío del endogeno.

2. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína B7 se selecciona independientemente a partir del grupo que comprende B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 y B7-H6.

3. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la proteína B7 es B7-1.

4. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la proteína B7 tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO: 11.

5. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el virus es un virus quimérico.

6. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la estructura del virus es enadenotucirev.

7. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el virus tiene a formula (I):

$$5'ITR-B_1-B_A-B_2-B_X-B_B-B_Y-B_3-3'ITR \text{ (I)}$$

B_1 comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 es un enlace o comprende E3 o un transgen;

B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, un transgen o ambos;

B_B comprende L5;

B_Y comprende un transgen que codifica una proteína B7; y

B_3 es un enlace o comprende E4.

8. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el gen transgénico que codifica la proteína comprende una secuencia de la transmembrana, como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 2 y 91 a 95.

9. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende además un segundo transgen que codifica una citoquina o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.

10. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende un segundo y tercer transgen, que codifica una citoquina y / o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL -8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.

11. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el transgén comprende una secuencia tal como se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 12 a 15.

12. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque una combinación de citocina y quimiocina es codificada por el virus seleccionado a partir del grupo que comprende Mip1 α y ligando Flt3, y Mip1 α e IFN α .

13. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el virus codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma.

14. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende una secuencia de la transmembrana o anclaje de GPI de manera que es una forma anclada a la membrana celular o un dominio de la transmembrana, por ejemplo, a partir de un receptor PDGF.

15. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno CD3 anti-humano.

16. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la molécula de anticuerpo es un inhibidor, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende un inhibidor de un factor de angiogénesis, tal como una molécula de anticuerpo anti-VEGF, e inhibidor de factores de desactivación de células T, tal como una molécula de anticuerpo anti-CTLA-4.

17. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la molécula de

anticuerpo es un agonista, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende CD40, GITR, OX40, CD27 y 4-1BB.

18. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el virus comprende una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 16, 17, 19, 20, 96 y 101.

19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un adenovirus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un diluyente o portador.

20. Un método para generar un adenovirus competente en la replicación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque comprende la etapa de insertar un polinucleótido que codifica una proteína B7 en un adenovirus oncolítico.