

REIVINDICACIONES ORIGINALES

**(SEGÚN PUBLICADAS – MÁS ABAJO SE ENCUENTRAN LAS MODIFICADAS
BAJO ART. 34 - CAP. II – SEGÚN FASE INTERNACIONAL)**

1. Una composición que comprende
 - a. una proteína IL-12 que comprende una primera subunidad de IL-12 y una segunda subunidad de proteína IL-12;
 - b. un péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB; y
 - c. un enlazador entre la proteína IL-12 y el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el enlazador entre la proteína IL-12 y el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB comprende GSADGGSSAGGSDAG (SEC ID NO: 4).
3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en la que el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB comprende un scFv.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en la que el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo de cadena única.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones mencionadas anteriormente, en donde la primera subunidad de la proteína IL-12 es una p40 y la segunda subunidad es una p35.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones mencionadas anteriormente, en donde la primera subunidad de la proteína IL-12 es una p40 que comprende

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1 o un fragmento de la misma, en donde la proteína IL-12 puede activar un receptor de IL-12.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones mencionadas anteriormente, en donde la segunda subunidad de la proteína IL-12 es una p35 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 3 o un fragmento de la misma, en donde la proteína IL-12 puede activar un receptor de IL-12.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB es monoespecífico o biespecífico.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB se une al dominio adicional B (ED-B) de la fibronectina.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con una o más de las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID NO: 28 a 33.

12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende cada una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID Nos. 28 a 33.

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia

de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con una o más de las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID NO: 7 y 5.

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende cada una de las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID NO: 7 y 5.

15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende al menos uno de

a) el par de secuencias de la reivindicación 14, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga una identidad de secuencia de $\geq 80\%$ en relación con la SEC ID NO 7 o la SEC ID NO 5, respectivamente y/o

b) el par de secuencias de la reivindicación 14, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga hasta 10 sustituciones de aminoácidos en relación con la SEC ID NO 7 o la SEC ID NO 5, respectivamente,

mientras mantiene su capacidad de unirse al dominio adicional B (ED-B) de la fibronectina.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde al menos una sustitución de aminoácido es una sustitución de aminoácidos conservativa.

17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB

- tiene una afinidad de unión a la diana de $\geq 50\%$ al dominio extra B (ED-B) de la fibronectina, en comparación con uno de los péptidos o proteínas que comprenden un dominio de unión a EDB de las reivindicaciones 11 a 16, y/o

- compete por la unión al extradominio B (ED-B) de la fibronectina con uno de los péptidos o proteínas que comprenden un dominio de unión a EDB de las reivindicaciones 11 a 16.

18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende dos dominios VH L19 y dos dominios VL L19.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde:

- los dos dominios VH L19 tienen la misma secuencia de aminoácidos;
- los dos dominios VH L19 tienen una secuencia de aminoácidos diferente;
- los dos dominios VL L19 tienen la misma secuencia de aminoácidos; o
- los dos dominios VL L19 tienen una secuencia de aminoácidos diferente.

20. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el péptido o proteína que comprende un dominio de unión a EDB comprende un dominio VH L19 y un dominio VL L19.

21. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la composición comprende:

- un dominio p40 vinculado a un dominio p35 por un primer enlazador;
- un primer dominio VH L19 vinculado al dominio p35 por un enlazador SAD;
- un primer dominio VL L19 vinculado al primer dominio VH L19 por un tercer enlazador;
- un segundo dominio VH L19 vinculado al primer dominio VL L19 por un cuarto enlazador;
- un segundo dominio L19 VL vinculado al segundo dominio L19 VH por un quinto enlazador.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el dominio p40 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1 o un fragmento de la misma.

23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 22, en donde el dominio p35 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 3 o un fragmento de la misma.

24. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en donde el primer enlazador es un enlazador GS.

25. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en donde el primer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID No: 2.

26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con al menos una secuencia de aminoácidos expuesta en las SEC ID NO: 28-30.

27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con al menos una secuencia de aminoácidos expuesta en las SEC ID NO: 31-33.

28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 7.

29. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 5.

30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en la que el enlazador SAD comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 4.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, en donde el tercer enlazador es un enlazador GS.

32. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 6.

33. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en donde el quinto enlazador es un enlazador GS.

34. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 33, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%,

85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 6.

35. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 34, en donde el tercer enlazador y el quinto enlazador comprenden la misma secuencia de aminoácidos.

36. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 35, en donde el cuarto enlazador es un enlazador GS.

37. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36, en donde el cuarto enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8.

38. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde la composición comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 16.

39. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde la composición consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% identifican la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N°: 16.

40. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones mencionadas anteriormente (para la fabricación de un medicamento) en el tratamiento de un sujeto humano o animal

- que es diagnosticado para
- que padece de o
- que está en riesgo de

desarrollar una enfermedad neoplásica, o para la prevención de dicha condición.

41. El uso de la reivindicación 40, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona de melanoma maligno, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélite (MSI-H) o deficiente en la reparación del desajuste (dMMR), cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas de la piel, cáncer cervical y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés).

42. El uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones mencionadas anteriormente (para la fabricación de un medicamento) para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto humano o animal.

43. Una composición farmacéutica que comprende al menos la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

44. Una combinación que comprende (i) la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o la composición farmacéutica según la reivindicación 43 y (ii) uno o más compuestos terapéuticamente activos.

45. Un método para tratar o prevenir un trastorno o afección asociado con la expresión o sobreexpresión de la fibronectina ED-B, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43, o la combinación de acuerdo con la reivindicación 44.

46. Un kit terapéutico de partes que comprende:

- a) la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, la composición farmacéutica según la reivindicación 43 o la combinación según la reivindicación 44,
- b) un aparato para administrar la composición, composición o combinación, e
- c) instrucciones de uso.

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS BAJO. ART 34. – CAP. II – SEGÚN FASE
INTERNACIONAL**

1. Una composición que comprende
 - a. una proteína IL-12 humana que comprende una primera subunidad de IL-12 y una segunda subunidad de proteína IL-12;
 - b. un péptido o una proteína que comprende un dominio de unión a EDB; y
 - c. un enlazador entre la proteína IL-12 y el péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB

donde la composición comprende:

- un dominio p40 enlazado a un dominio p35 por un primer enlazador;
- un primer dominio VH L19 enlazado al dominio p35 por un enlazador SAD;
- un primer dominio VL L19 enlazado al primer dominio VH L19 por un tercer enlazador;
- un segundo dominio VH L19 enlazado al primer dominio VL L19 por un cuarto enlazador;
- un segundo dominio VL L19 enlazado al segundo dominio VH L19 por un quinto enlazador.

y donde la composición tiene una secuencia de longitud completa de acuerdo con SEQ ID NO: 16.

2. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 (para la elaboración de un medicamento) en el tratamiento de un sujeto humano o animal
 - al cual se le diagnostica,
 - el cual padece de o
 - está en riesgo de
 desarrollar una enfermedad neoplásica, o para la prevención de tal afección.

3. El uso de la reivindicación 2, donde la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélite alta (IMS-A) o deficiente en la reparación del desajuste (dMMR, por sus siglas en inglés), cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas de la piel, cáncer cervical, y linfoma difuso de células B grandes (LDCBG).
4. Uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 (para la elaboración de un medicamento) para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto humano o animal.
5. Una composición farmacéutica que comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. Una combinación que comprende (i) la composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 y (ii) uno o más compuestos terapéuticamente activos.
7. Un método para tratar o prevenir un trastorno o una afección asociada con la expresión o la sobre-expresión de la fibronectina ED-B, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición de acuerdo con la reivindicación 1, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, o la combinación de acuerdo con la reivindicación 6.

8. Un kit terapéutico de partes que comprende:
- a) la composición de acuerdo con la reivindicación 1, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, o la combinación de acuerdo con la reivindicación 6
 - b) un aparato para administrar la composición, composición o combinación, e
 - c) instrucciones de uso.