

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) modificado que comprende al menos un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación, en el que la posición del al menos un aminoácido no natural se selecciona de K8, K9, L12, E15, H16, L19, D20, Q22, M23, N26, D84, N88, E95, E100, D109, N119, T123, Q126, S127 y T131, donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 84, 88, 95, 100, 109, 119, 123, 126, 127 y 131 como se expone en SEQ ID NO: 1; en el que el resto de conjugación es un polímero soluble en agua; y en el que el polipéptido de IL-2 modificado comprende al menos un 80% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.

2. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde, la posición de al menos un aminoácido no natural se selecciona de K8, K9 y H16, en donde, las posiciones de residuos corresponden a las posiciones 8, 9 y al menos 16 como se establece en SEQ ID NO: 1.

3. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde la posición de al menos un aminoácido no natural es K9, en donde posiciones de residuos corresponde a la posición 9 como se establece en SEQ ID NO: 1.

4. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde la posición de residuos corresponde a la posición 16 como se establece en SEQ ID NO: 1.

5. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde, el al menos un aminoácido no natural:

- es un análogo de lisina; o
- comprende una cadena lateral aromática.

6. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, el al menos un aminoácido no natural comprende N6-azidoetoxi-L-lisina (AzK), N6-propargiletoxi-L-lisina (PraK), BCN-L-lisina, norborneno lisina, TCO-lisina, metiltetrazina lisina, aliloxicarbonil lisina, , p-acetil-L-fenilalanina, p-azidometil-L-fenilalanina (pAMF), p-yodo-L-fenilalanina, m-acetilfenilalanina, p-

propargiloxifenilalanina, p-propargil-fenilalanina, 3-metil-fenilalanina, fenilalanina fluorada, isopropil-L- fenilalanina, p-azido-L-fenilalanina, p-acil-L-fenilalanina, p-benzoil-L-fenilalanina, p-bromofenilalanina, p-amino-L-fenilalanina, isopropil-L-fenilalanina, O-aliltirosina, O- metil-L-tirosina, O-4-alil-L-tirosina, 4-propil-L-tirosina, fosfonotirosina, L-3-(2-naftilo) alanina, ácido propanóico 2-amino-3-((2-((3-(benciloxi)-3-oxopropil)amino)etil)selanil), o 2-amino-3-(fenilselanil)propanóico.

7. El polipéptido IL-2 modificado de la cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde, el polímero soluble en agua comprende polietilenglicol (PEG), poli(propilenglicol) (PPG), copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, poli(poliol oxetilado), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxiálquilmecrilamida), poli(mecrilato de hidroxiálquil), poli(sacáridos), poli(α -hidroxiácido), poli(alcohol vinílico), polifosfenceno, polioxazolinás (POZ), poli(N-acrilóilmorfolina), o una combinación de los mismos.

8. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 7, en donde, el polímero soluble en agua comprende PEG.

9. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 8, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10,000 Daltons a aproximadamente 85,000 Daltons.

10. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 8, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 20,000 Daltons, aproximadamente 25,000 Daltons, aproximadamente 30,000 Daltons, aproximadamente 35,000 Daltons, aproximadamente 40,000 Daltons, aproximadamente 45,000 Daltons o aproximadamente 50,000 Daltons.

11. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde, el residuo conjugado se une al menos un aminoácido no natural del polipéptido IL-2 modificada a través de un conector.

12. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 11, en donde, el conector comprende un conector homobifuncional, un conector

heterobifuncional, un conector dipéptido escindible o no escindible, un grupo maleimida, un espaciador o una combinación de los mismos.

13. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde, el polipéptido IL-2 modificado comprende una delección de N-terminal.

14. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 13, en donde la delección de N-terminal comprende una delección de los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 o 30 residuos de N-terminal, en donde las posiciones de los residuos son en referencia a las posiciones en la SEQ ID NO: 1.

15. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde, el polipéptido IL-2 modificado comprende aproximadamente el 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de secuencia identidad con la SEQ ID NO: 1.

16. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, y Un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración sistémica.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración parenteral.

19. Un método para expandir la población de células T reguladoras CD4+ (Treg), que comprende poner en contacto una célula con un polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16-18 durante un tiempo suficiente para inducir la formación de un complejo con un IL-2R $\alpha\beta\gamma$, estimulando así la expansión de la población de células Treg.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el método es un método *in vitro*.

21. El método de la reivindicación 19, en donde el método es un método *ex vivo*.