

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) modificado que comprende un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales unido covalentemente a un resto de conjugación, en donde el polipéptido IL-2 modificado comprende una secuencia de SEQ ID NO: 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100, y N119, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9, 16, 19, 20, 26, 88, 100, y 119 como se expone en SEQ ID NO: 1 y en donde la secuencia opcionalmente tiene una eliminación N-terminal;
en donde el resto de conjugación es un polímero soluble en agua que comprende polietilenglicol (PEG), poli(propilenglicol) (PPG), copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, poli(poliol oxietilado), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxialquilmetacrilamida), poli(metacrilato de hidroxialquil), poli(sacáridos), poli(α -hidroxiácido), poli(alcohol vinílico), polifosfenceno, polioxazolinas (POZ), poli(N-acriloilmorfolina), o una combinación de los mismos; y
en donde el un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales comprende N6-azidoetoxi-L-lisina (AzK), N6-propargiletoxi-L-lisina (PraK), BCN-L-lisina, norborneno lisina, TCO-lisina, metiltetrazina lisina, aliloxicarbonilisina, 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 propanoico 2-amino-3-((2-((3-(benciloxi)-3-oxopropil)amino)etil)selanil), o ácido 2-amino-3-(fenilselanil)propanoico.
2. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de K9 y H16,

en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9 y 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 del aminoácido no natural es K9, en donde la posición del residuo 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 del aminoácido no natural es H16, en donde la posición del residuo 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 a 4, en donde el polímero soluble en agua comprende PEG.
6. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 5, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de 10,000 Daltons a 85,000 Daltons.
7. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 5, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de 20,000 Daltons, 25,000 Daltons, 30,000 Daltons, 35,000 Daltons, 40,000 Daltons, 45,000 Daltons o 50,000 Daltons.
8. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el residuo conjugado se une al aminoácido no natural o aminoácidos no naturales del polipéptido IL-2 modificado a través de un conector.
9. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 8, 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.

10. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polipéptido IL-2 modificado comprende una eliminación de N-terminal.
11. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 10, en donde la eliminación de N-terminal comprende una eliminación 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.
12. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una composición sistémica.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una composición parenteral.
15. Un método *in vitro* o *ex vivo* para expandir la población de células T reguladoras CD4⁺ (Treg), que comprende poner en contacto una célula con el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 12-14 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.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el método es un método *in vitro*.
17. El método de la reivindicación 15, en donde el método es un método *ex vivo*.