

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión que comprende
 - a. una fracción de interleuquina-12 (IL-12) que comprende una primera subunidad de IL-12 y una segunda subunidad de IL-12;
 - b. una fracción que comprende un dominio de unión al extra-dominio B (EDB) de la fibronectina; y
 - c. un enlazador entre la fracción de IL-12 y la fracción que comprende el dominio de unión a EDB,donde el enlazador entre la fracción de IL-12 y la fracción que comprende el dominio de unión a EDB comprende la secuencia de aminoácidos GSADGGSSAGGSDAG (SEQ ID NO: 4).
2. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB comprende un scFv.
3. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo.
4. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo de cadena única.
5. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde la primera subunidad de la fracción de IL-12 es una p40 y la segunda subunidad es una p35.
6. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde la primera subunidad de la fracción de IL-12 es una p40 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 1, en donde la fracción de IL-12 puede activar un receptor de IL-12.

7. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde la segunda subunidad de la fracción de IL-12 es una p35 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 3, en donde la fracción de IL-12 puede activar un receptor de IL-12.
8. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB es monoespecífico o biespecífico.
9. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 28 -33.
10. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende cada una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 28 a 33.
11. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 5 o 7.
12. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende SEQ ID NO: 5 y 7.
13. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende al menos uno de

a) el par de secuencias de la reivindicación 12, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga una identidad de secuencia de $\geq 80\%$ en relación con la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 5, respectivamente y/o

b) el par de secuencias de la reivindicación 12, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga hasta 10 sustituciones de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 5, respectivamente,

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

14. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos una sustitución de aminoácido es una sustitución de aminoácidos conservativa.

15. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende dos dominios VH L19 y dos dominios VL L19.

16. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 15, 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.

17. La proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende un dominio VH L19 y un dominio VL L19.

18. La proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la proteína de fusión 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; o
- un segundo dominio L19 VL vinculado al segundo dominio L19 VH por un quinto enlazador.

19. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el dominio p40 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 1.

20. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, en donde el dominio p35 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 3.

21. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 20, en donde el primer enlazador es un enlazador GS.

22. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 21, en donde el primer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 2.

23. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 22, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 28-30.

24. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 23, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos

comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 31-33.

25. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 24, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 7.

26. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 24, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 5.

27. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 26, en la que el enlazador SAD comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 4.

28. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 27, en donde el tercer enlazador es un enlazador GS.

29. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 28, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 6.

30. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 29, en donde el quinto enlazador es un enlazador GS.

31. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 30, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 6.

32. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 31, en donde el tercer enlazador y el quinto enlazador comprenden la misma secuencia de aminoácidos.
33. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 32, en donde el cuarto enlazador es un enlazador GS.
34. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 33, en donde el cuarto enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 8.
35. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 16.
36. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, en donde la proteína de fusión consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 16.
37. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
38. Una combinación que comprende (a) la proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36 o la composición farmacéutica según la reivindicación 37 y (b) uno o más compuestos terapéuticamente activos.
39. Un kit terapéutico de partes que comprende:
- a) la proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36, la composición farmacéutica según la reivindicación 37 o la combinación según la reivindicación 38,

- b) un aparato para administrar la proteína de fusión, composición farmacéutica o combinación.
40. Un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16.
41. Un vector que comprende un promotor y el polinucleótido de la reivindicación 40
42. Un método para elaborar un polipéptido que comprende:
- a) poner en contacto el polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16 con una célula;
 - b) expresar el polinucleótido en cantidades suficientes para producir el polipéptido codificado por a); y
 - c) recuperar el polipéptido.
43. El método de la reivindicación 42, en donde la célula es una célula CHO.
44. Una célula que comprende un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16.
45. La célula de la reivindicación 44, en donde la célula es una célula CHO.