

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una proteína que comprende:
 - (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D;
 - (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3; y
 - (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16,en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende:
 - (i) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la región determinante de complementariedad 1 (CDR1), la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) y la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11, 4 y 55, respectivamente; y un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente;
 - (ii) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 59, 63 y 54, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 86, 66 y 67, respectivamente;
 - (iii) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 91, 92 y 93, respectivamente;
 - (iv) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 97, 99 y 100, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 101, 102 y 103, respectivamente;
 - (v) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 87, 98 y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 106, 92 y 93, respectivamente;
 - (vi) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 109, 110 y 111, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 112, 113 y 114, respectivamente;
 - (vii) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 120, 121 y 122, respectivamente;

(viii) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 87, 98 y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 106, 92 y 93, respectivamente;

(ix) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 62, 33 y 127, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 128, 129 y 130, respectivamente; o

(x) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65, 66 y 46, respectivamente.

2. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 4 y 55, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente.

3. La proteína de la Reivindicación 2, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 4 y 5, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente.

4. La proteína de la Reivindicación 2, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 4 y 50, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente.

5. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a SEQ ID NO:37, y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a SEQ ID NO:38.

6. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53, y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42.

7. La proteína de la Reivindicación 6, en donde la VH y la VL comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y 10; 13 y 10; 17 y 10; 9 y 22; 9 y 26; 9 y 30; 9 y 34; 37 y 38; 41 y 42; 45 y 42; o 49 y 42, respectivamente.
8. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 7, en donde el segundo sitio de unión al antígeno está presente como un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), y en donde el scFv comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 3, 12, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 47, 48, 51, y 52.
9. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, 63, y 54, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 86, 66, y 67, respectivamente.
10. La proteína de la Reivindicación 9, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 78, 63, 79, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 80, 66, 67, respectivamente.
11. La proteína de la Reivindicación 9, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, 63, 64, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 65, 66, 67, respectivamente.
12. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 11, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a SEQ ID NO:76, y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a SEQ ID NO:77.
13. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 12, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29, y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:84.
14. La proteína de la Reivindicación 13, en donde la VH y la VL comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 y 69; 72 y 73; o 76 y 77, respectivamente.
15. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 14, en donde el segundo sitio de unión al antígeno está presente como un scFv, y en donde el scFv comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 70, 71, 74, 75, 81 y 82.

16. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, 88, y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, 92, y 93, respectivamente.

17. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 97, 99, y 100, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 101, 102, y 103, respectivamente.

18. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, 98 y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 106, 92, y 93, respectivamente.

19. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 109, 110, y 111, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 112, 113, y 114, respectivamente.

20. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 117, 118, y 119, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, 121, y 122, respectivamente.

21. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, 98, y 89, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 106, 92, y 93, respectivamente.

22. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, 33, y 127, respectivamente;

y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 128, 129, y 130, respectivamente.

23. La proteína de la Reivindicación 1, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende una VH que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, 133, y 134, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2, y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, 66, y 46, respectivamente.

24. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde el segundo sitio de unión al antígeno se une a FLT3 humano con una constante de disociación (K_D) menor o igual a 20 nM medida por la resonancia de plasmón superficial (SPR).

25. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 8, 16, 17, y 21, en donde el segundo sitio de unión al antígeno se une a FLT3 humano con una K_D menor o igual a 10 nM medida por SPR.

26. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 8, en donde el sitio de unión al antígeno se une a una variante de FLT3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

27. El sitio de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 8, en donde el sitio de unión al antígeno se une a una variante de FLT3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:319.

28. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21 y 23 a 27, en donde el sitio de unión a antígeno se une a FLT3 cynomolgus.

29. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 20 y 22 a 28, en donde el sitio de unión a antígeno no compite con FLT3L por la unión a FLT3.

30. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde la proteína comprende un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16.

31. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un fragmento Fab, y el segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 es un scFv.

32. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y el segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 es un fragmento Fab.
33. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, que comprende además un sitio de unión al antígeno adicional que se une a FLT3.
34. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 y 32 a 33, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y el segundo y los sitios de unión al antígeno adicionales que se unen a FLT3 son cada uno un fragmento Fab.
35. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 y 33, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D es un scFv, y el segundo y los sitios de unión al antígeno adicionales que se unen a FLT3 son cada uno un scFv.
36. La proteína de la Reivindicación 31, 32, 34, o 35, en donde el scFv que se une a FLT3 y/o el scFv que se une a NKG2D comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.
37. La proteína de la Reivindicación 36, en donde el scFv está enlazado a un dominio constante de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, a través de una bisagra que comprende Ala-Ser o Gly-Ser.
38. La proteína de la Reivindicación 37, en donde la bisagra comprende además la secuencia de aminoácidos Thr-Lys-Gly.
39. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 38, en donde el dominio variable de cadena pesada del scFv forma un puente disulfuro con el dominio variable de cadena ligera del scFv.
40. La proteína de la Reivindicación 39, en donde el puente disulfuro se forma entre C44 del dominio variable de cadena pesada y C100 del dominio variable de cadena ligera, numerados bajo el esquema de numeración de Kabat.
41. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 40, en donde el dominio variable de cadena pesada del scFv está enlazado con el dominio variable de cadena ligera del scFv a través de un enlazador flexible.
42. La proteína de la Reivindicación 41, en donde el enlazador flexible comprende (G₄S)₄.

43. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 42, en donde dentro del scFv el dominio variable de cadena pesada está posicionado en el extremo C del dominio variable de cadena ligera.
44. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 36 a 42, en donde dentro del scFv el dominio variable de cadena pesada está posicionado en el extremo N del dominio variable de cadena ligera.
45. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 34 y 36 a 44, en donde el Fab no está posicionado entre un sitio de unión al antígeno y el Fc o la porción del mismo.
46. La proteína de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde el primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D comprende una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3. que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 o 241, 242 y 270 o 271, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 276, 236 y 245, respectivamente.
47. La proteína de la Reivindicación 46, en donde el primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D comprende:
- (i) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 240 o 241, 242 y 255 o 256, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 276, 236 y 245, respectivamente; o
 - (ii) una VH que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 240 o 241, 242 y 243 o 244, respectivamente; y una VL que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 276, 236 y 245, respectivamente.
48. La proteína de la Reivindicación 46 o 47, en donde la VH del primer sitio de unión a antígeno comprende una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 95% a la SEQ ID NO: 254, y la VL del primer sitio de unión a antígeno comprende una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 95% a la SEQ ID NO: 239.
49. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 46 a 48, en donde la VH del primer sitio de unión al antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:254, y la VL del primer sitio de unión al antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:239.
50. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde el dominio Fc del anticuerpo es un dominio Fc de anticuerpo IgG1 humano.

51. La proteína de la Reivindicación 50, en donde el dominio Fc del anticuerpo o la porción del mismo comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a SEQ ID NO:136.

52. La proteína de la Reivindicación 50 o 51, en donde al menos una cadena polipeptídica del dominio Fc del anticuerpo comprende una o más mutaciones, relativas a SEQ ID NO:136, en una o más posiciones seleccionadas de Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

53. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 50 a 52, en donde aproximadamente una cadena polipeptídica del dominio Fc del anticuerpo comprende una o más sustituciones, en relación con SEQ ID NO:136, seleccionadas de Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, y K439E, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

54. La proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 50 a 53, en donde una cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, en relación con SEQ ID NO:136, en una o más posiciones seleccionadas de Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439; la otra cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones, en relación con SEQ ID NO:136, en una o más posiciones seleccionadas de Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411, y K439, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

55. La proteína de la Reivindicación 54, en donde una cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende las sustituciones K360E y K409W en relación con SEQ ID NO:136; y la otra cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende las sustituciones Q347R, D399V y F405T en relación con SEQ ID NO:136, numeradas según el sistema de numeración de la UE.

56. La proteína de la Reivindicación 54 o 55, en donde una cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una sustitución Y349C relativa a SEQ ID NO:136; y la otra cadena polipeptídica de la región constante de cadena pesada del

anticuerpo comprende una sustitución S354C con respecto a la SEQ ID NO: 136, numerada según el sistema de numeración de la UE.

57. Una proteína que comprende:

- (a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:278;
- (b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279; y
- (c) un tercer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 277, 283, 284, 285, 286, 287, 288, y 289.

58. Una proteína que comprende:

- (a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:280;
- (b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:281; y
- (c) un tercer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:282.

59. La proteína de la Reivindicación 1, que comprende:

- (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D;
- (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3; y
- (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16,

en donde el primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D comprende una secuencia de VH CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 o 241, una secuencia de VH CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 242, una secuencia de VH CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 255 o 256, una secuencia de VL CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 276, una secuencia de VL CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 y una secuencia de VL CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:245; y

en donde el segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 comprende una secuencia de VH CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, una secuencia de VH CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una secuencia de VH CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos secuencia de ácido de SEQ ID NO: 5, una secuencia de VL CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, una secuencia de VL CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una secuencia de VL CDR3 que comprende el aminoácido secuencia de SEQ ID NO:8

60. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.
61. Una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 59.
62. Un método para potenciar la muerte de células tumorales, el método que comprende exponer la célula tumoral y una célula asesina natural a una cantidad efectiva de la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 59 o la composición farmacéutica de la Reivindicación 60.
63. Un método para tratar el cáncer, el método que comprende administrar una cantidad efectiva de la proteína de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 59 o la composición farmacéutica de la Reivindicación 60 a un paciente que lo necesite.
64. El método de la Reivindicación 63, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica.
65. El método de la Reivindicación 64, en donde la malignidad hematológica es la leucemia.
66. El método de la Reivindicación 64 o 65, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consta de leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), mielodisplasia, leucemia linfoblástica T aguda y leucemia promielocítica aguda.
67. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 63 a 66, en donde el cáncer expresa FLT3.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se introduce la nueva Reivindicación 59, la cual tiene soporte en la página 9 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 60 a 67 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 59 a 66;
- en las Reivindicaciones 5, 12 y 48 se limita el porcentaje de identidad a “*al menos 95%*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 60 y 61 se reemplaza el artículo “*una*” por “*la*”;
- en la nueva Reivindicación 66 se introduce el término “*el cáncer*”.