

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Una proteína de fusión que comprende:
 - 5 una citoquina,
 - un enlazador (Enlazador 1) que comprende un segmento de liberación escindible por proteasa (RS1), y
 - un polipéptido de máscara (Máscara 1),
 - en donde el enlazador (Enlazador 1) que comprende el segmento de liberación (RS1)
 - 10 se posiciona entre la citocina y el polipéptido de máscara (Máscara 1);
 - en donde el segmento de liberación es capaz de ser escindido por al menos una proteasa que está presente en un tumor;
 - y en donde el segmento de liberación (RS1) (i) no es capaz de ser escindido por legumaína en el plasma humano, (ii) ser escindido por legumaína en el plasma
 - 15 humano a una tasa que es menor que 25 % de la tasa que EAGRSANHTPAGLTGP (RSR-2295; (sec. con núm. de ident.: 7048) ser escindido por legumaína en el plasma humano, o (iii) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia EAGRSAXHTPAGLTGP, en donde X es cualquier aminoácido distinto de N (sec. con núm. de ident.: 7627).
- 20 2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la citocina es una interleucina, un factor de crecimiento transformante, un interferón, un factor de necrosis tumoral, una quimiocina, o un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
3. La proteína de fusión de la reivindicación 2, en donde la citocina es una interleucina.
4. La proteína de fusión de la reivindicación 3, en donde la interleucina se selecciona
- 25 de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, e IL-25.
5. La proteína de fusión de la reivindicación 4, en donde la interleucina es IL-12.

6. La proteína de fusión de la reivindicación 5, en donde la IL-12 es un heterodímero unido a disulfuro que comprende un polipéptido p35 y un polipéptido p40, y en donde el enlazador y la máscara se unen covalentemente a (i) el N-terminal o el C-terminal del polipéptido p35, o (ii) el N-terminal o el C-terminal del polipéptido p40.
- 5 7. Una proteína de fusión que comprende:
- (a) una primera subunidad de polipéptidos que comprende los siguientes elementos en una orientación de N-terminal a C-terminal o C-terminal a N-terminal:
- 10 i. un primer polipéptido de máscara (Máscara 1),
- ii. un primer enlazador (Enlazador 1) que comprende un primer segmento de liberación escindible por proteasa (RS1),
- iii. un polipéptido p35 de IL-12,
- iv. un segundo enlazador (Enlazador 2) que comprende un segundo segmento de liberación escindible por proteasa (RS2), y
- 15 v. un segundo polipéptido de máscara (Máscara 2); y
- (b) una segunda subunidad de polipéptidos que comprende los siguientes elementos en una orientación de N-terminal a C-terminal o C-terminal a N-terminal:
- i. un tercer polipéptido de máscara (Máscara 3),
- 20 ii. un tercer enlazador (Enlazador 3) que comprende un tercer segmento de liberación escindible por proteasa (RS3),
- iii. un polipéptido p40 de IL-12,
- iv. un cuarto enlazador (Enlazador 4) que comprende un cuarto segmento de liberación escindible por proteasa (RS4), y
- 25 v. un cuarto polipéptido de máscara (Máscara 4);
- en donde el polipéptido p35 de IL-12 de la primera subunidad de polipéptidos y el polipéptido p40 de IL-12 de la segunda subunidad de

polipéptidos se unen por disulfuro, formando de esta manera un heterodímero unido por disulfuro;

en donde cada segmento de liberación (RS1, RS2, RS3, y RS4) es capaz de ser escindido por al menos una proteasa que está presente en un tumor;

5 y en donde cada segmento de liberación (RS1, RS2, RS3, y RS4) (i) no es capaz de ser escindido por legumaína en el plasma humano, (ii) ser escindido por legumaína en el plasma humano a una tasa que es menor que 25 % de la tasa que RSR-2295 (EAGRSANHTPAGLTGP; (sec. con
núm. de ident.: 7048) ser escindido por legumaína en el plasma humano,
10 o (iii) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia EAGRSAXHTPAGLTGP, en donde X es cualquier aminoácido distinto de N (sec. con núm. de ident.: 7627).

8. La proteína de fusión de la reivindicación 7, en donde el primer polipéptido de máscara (Máscara 1) comprende un primer fragmento de código de barras (Código
15 de barras 1), el segundo polipéptido de máscara (Máscara 2) comprende un segundo fragmento de código de barras (Código de barras 2), el tercer polipéptido de máscara (Máscara 3) comprende un tercer fragmento de código de barras (Código de barras 3), y el cuarto polipéptido de máscara (Máscara 4) comprende un cuarto fragmento de código de barras (Código de barras 4);

20 y en donde cada fragmento de código de barras (Código de barras 1, Código de barras 2, Código de barras 3, y Código de barras 4) se puede liberar de la proteína de fusión tras la digestión con una proteasa no mamífera, y cada fragmento de código de barras difiere tanto en secuencia como en peso molecular de todos los demás fragmentos de código de barras o fragmentos de péptidos que se pueden liberar de
25 la proteína de fusión tras la digestión completa de la proteína de fusión por la proteasa no mamífera.

9. Una proteína de fusión que comprende:

(a) una primera subunidad de polipéptidos que comprende los siguientes elementos en una orientación de N-terminal a C-terminal o C-terminal a N-terminal:

- i. un primer polipéptido de máscara (Máscara 1) que comprende un primer fragmento de código de barras (Código de barras 1),
- 5 ii. un primer enlazador (Enlazador 1) que comprende un primer segmento de liberación escindible por proteasa (RS1),
- iii. un polipéptido p35 de IL-12,
- iv. un segundo enlazador (Enlazador 2) que comprende un segundo segmento de liberación escindible por proteasa (RS2), y
- 10 v. un segundo polipéptido de máscara (Máscara 2) que comprende un segundo fragmento de código de barras (Código de barras 2); y

(b) una segunda subunidad de polipéptidos que comprende los siguientes elementos en una orientación de N-terminal a C-terminal o C-terminal a N-terminal:

- i. un tercer polipéptido de máscara (Máscara 3) que comprende un tercer fragmento de código de barras (Código de barras 3),
- 15 ii. un tercer enlazador (Enlazador 3) que comprende un tercer segmento de liberación escindible por proteasa (RS3),
- iii. un polipéptido p40 de IL-12,
- iv. un cuarto enlazador (Enlazador 4) que comprende un cuarto segmento de liberación escindible por proteasa (RS4), y
- 20 v. un cuarto polipéptido de máscara (Máscara 4) que comprende un cuarto fragmento de código de barras (Código de barras 4);

en donde el polipéptido p35 de IL-12 de la primera subunidad y el polipéptido p40 de IL-12 de la segunda unidad se unen por disulfuro formando de esta manera un heterodímero unido por disulfuro;

25 en donde cada segmento de liberación (RS1, RS2, RS3, y RS4) es capaz de ser escindido por al menos una proteasa que está presente en un tumor;

y en donde cada fragmento de código de barras (Código de barras 1, Código de barras 2, Código de barras 3, y Código de barras 4) se puede liberar de la proteína de fusión tras la digestión con una proteasa no mamífera, y cada fragmento de código de barras difiere tanto en secuencia como en peso molecular de todos los demás fragmentos de código de barras o fragmentos de péptidos que se pueden liberar de la proteína de fusión tras la digestión completa de la proteína de fusión por la proteasa no mamífera.

5

10. La proteína de fusión de la reivindicación 9, en donde cada segmento de liberación comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia de la Tabla 6a.

10

11. La proteína de fusión de la reivindicación 9, en donde cada segmento de liberación (RS1, RS2, RS3, y RS4) (i) no es capaz de ser escindido por legumaína en plasma humano, (ii) es escindido por legumaína en plasma humano a una tasa que es menor que 25 % de la tasa que RSR-2295 (EAGRSANHTPAGLTGP; (sec. con núm. de ident.: 7048) ser escindido por legumaína en el plasma humano, o (iii) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia EAGRSAXHTPAGLTGP, en donde X es cualquier aminoácido distinto de N (sec. con núm. de ident.: 7627).

15

20

12. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde cada segmento de liberación es un sustrato para al menos una proteasa de la Tabla 5.

13. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada segmento de liberación es capaz de ser escindido por uPA, ST14, MMP2, MMP7, MMP9, y MMP14.

25

14. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde cada segmento de liberación no es capaz de ser escindido por legumaína en plasma humano.
- 5 15. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde cada segmento de liberación no es capaz de ser escindido por legumaína en sangre, plasma, o suero humano.
16. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde cada segmento de liberación no es capaz de ser escindido tras la incubación con aproximadamente 1 nM o menos legumaína durante aproximadamente 20 horas.
- 10 17. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde cada segmento de liberación se escinde por legumaína en plasma humano a una tasa que es menor que 25 %, menor que 15 %, menor que 10 %, menor que 5 %, o menor que 2,5 % de la tasa que RSR-2295 (EAGRSANHTPAGLTGP; sec. con núm. de ident.: 7048) es escindido por legumaína en plasma humano.
- 15 18. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde cada segmento de liberación comprende la secuencia de aminoácidos de RSR-3213 (EAGRSASHTPAGLTGP; sec. con núm. de ident.: 7628)
19. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde cada polipéptido de máscara es un polipéptido no natural de longitud extendida (ELNN).
- 20 20. La proteína de fusión de la reivindicación 19, en donde cada ELNN se caracteriza, independientemente, porque:
- al menos 90 % de los residuos de aminoácidos de cada ELNN se seleccionan de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E), prolina (P), o cualquier combinación de estos; y
- 25 cada ELNN comprende al menos 3 tipos de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P.

21. La proteína de fusión de la reivindicación 20, en donde cada ELNN, independientemente, comprende una pluralidad de motivos de secuencia no superpuestos que tienen cada uno de 9 a 14 residuos de aminoácidos de longitud, en donde la pluralidad de motivos de secuencia no superpuestos comprende un conjunto de motivos de secuencia no superpuestos, en donde cada motivo de secuencia no superpuesto del conjunto de motivos de secuencia no superpuestos se repite al menos dos veces en el ELNN.
22. La proteína de fusión de la reivindicación 21, en donde la pluralidad de motivos de secuencia no superpuestos comprende al menos un motivo de secuencia no superpuesto que aparece solo una vez dentro del ELNN.
23. La proteína de fusión de la reivindicación 21 o 22, en donde los motivos de secuencia no superpuestos comprenden uno o cualquier combinación de los motivos de secuencia enumerados en la Tabla 1b.
24. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde los motivos de secuencia no superpuestos comprenden al menos 2, 3, o 4 de los motivos de secuencia enumerados en la Tabla 1b.
25. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde los motivos de secuencia no superpuestos comprenden una cualquiera o cualquier combinación de GTSTEPSEGSAP (sec. con núm. de ident.: 189), GTSESATPESGP (sec. con núm. de ident.: 188), GSGPGTSESATP (sec. con núm. de ident.: 201), GSEPATSGSETP (sec. con núm. de ident.: 187), GSPAGSPTSTEE (sec. con núm. de ident.: 186), y GTSPSATPESGP (sec. con núm. de ident.: 202).
26. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 19-25, en donde cada ELNN comprende al menos 4 tipos de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P.
27. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 19-26, en donde los residuos de aminoácidos de cada ELNN consisten en A, E, G, S, P, y/o T.

28. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 19-27, en donde cada ELNN, independientemente, tiene una longitud de al menos 100 residuos de aminoácidos, al menos 200 residuos de aminoácidos, o al menos 250 residuos de aminoácidos.
- 5 29. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 19-28, en donde cada ELNN, independientemente, tiene una longitud de 100 a 1000 residuos de aminoácidos, 100 a 500 residuos de aminoácidos, 200 a 100 residuos de aminoácidos, 200 a 500 residuos de aminoácidos, 200 a 300 residuos de aminoácidos, 250 a 1000 residuos de aminoácidos, 250 a 500 residuos de aminoácidos, o 250 a 300 residuos de aminoácidos.
- 10 30. La proteína de fusión de la reivindicación 23, en donde cada ELNN tiene una longitud de entre 250 y 300 residuos de aminoácidos.
31. La proteína de fusión de la reivindicación 30, en donde cada ELNN tiene una longitud de 287 o 288 residuos de aminoácidos.
- 15 32. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 19-31, en donde cada ELNN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos enumerada en la Tabla 3a o 3b.
33. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-32, en donde la primera máscara de polipéptido es un primer ELNN (ELNN1), y en donde ELNN1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad con:
- 20 ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGTSESATPESGPGS
 EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE
 SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTST
 EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSET
- 25

PGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
SGSETPGTSESAT (sec. con núm. de ident.: 8026).

34. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-33, en donde la
segunda máscara de polipéptido es un segundo ELNN (ELNN2), y en donde ELNN2
comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %,
92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de
identidad con:

ATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESAT
PESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGT
STEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSASATPESGPGSEPATSGS
ETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEP
ATSGSETPGEPEA (sec. con núm. de ident.: 8028).

35. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-34, en donde la
tercera máscara de polipéptido es un tercer ELNN (ELNN3), y en donde ELNN3
comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %,
92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de
identidad con:

ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPATSESATPGTSESATPESGPGSE
PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPES
GPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP
GSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATS
GSETPGTSESAT (sec. con núm. de ident.: 8023).

36. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-35, en donde la
cuarta máscara de polipéptido es un cuarto ELNN (ELNN4), y en donde ELNN4
comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de
identidad con:

92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad con:

ATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGP
GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATS
5 GSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGS
EPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEG
SAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEP
ATSGSETPGSPAG (sec. con núm. de ident.: 8025).

37. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 6-36 en donde el
10 polipéptido p35 de IL-12 es un polipéptido p35 de IL-12 humano y el polipéptido p40
de IL12 es un polipéptido p40 de IL12 humano.

38. La proteína de fusión de la reivindicación 37, en donde el polipéptido p35 de IL-12
humano comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %,
91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad, o 100 % de
15 identidad con:

RNLPVATPDPGMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTCTSEEIDHEDITKDK
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (sec. con núm. de ident.: 8050).

39. La proteína de fusión de la reivindicación 38, en donde el polipéptido p35 de IL-12
humano comprende la secuencia de aminoácidos de:

RNLPVATPDPGMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTCTSEEIDHEDITKDK
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
25 KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (sec. con núm. de ident.: 8050).

40. La proteína de fusión de la reivindicación 37 o 38, en donde el polipéptido p35 de IL-
12 humano es una variante aglicosilada N195.

41. La proteína de fusión de la reivindicación 40, en donde el polipéptido p35 de IL-12 humano comprende la secuencia de aminoácidos de:

RNLPVATPDPMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
5 VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLXAS (sec. con núm. de ident.: 8055),
en donde X es cualquier residuo de aminoácido distinto de asparagina (N).

42. La proteína de fusión de la reivindicación 40 o 41, en donde el polipéptido p35 de IL-12 humano comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

10 RNLPVATPDPMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLSSA (sec. con núm. de ident.: 8052);
RNLPVATPDPMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK
15 TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYQLAS (sec. con núm. de ident.: 8053); y
RNLPVATPDPMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK
TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQ
20 VEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKT
KIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLDAS (sec. con núm. de ident.: 8054).

43. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 37-42, en donde el polipéptido p40 de IL12 humano comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad con:

25 IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGSGKTLTIQ
VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSSHLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFILRCEAK

NYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEY
 SVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLK
 NSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRK
 NASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS (sec. con núm. de ident.: 8051).

- 5 44. La proteína de fusión de la reivindicación 43, en donde el polipéptido p40 de IL-12 humano comprende la secuencia de aminoácidos de:

10 IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTDSSEVLGSGKTLTIQ
 VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAK
 NYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEY
 SVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLK
 NSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRK
 NASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS (sec. con núm. de ident.: 8051).

45. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 6-36, en donde el polipéptido p35 de IL-12 es un polipéptido p35 de IL-12 de ratón y el polipéptido p40 de IL-12 es un polipéptido p40 de ratón.

46. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde cada enlazador comprende además un espaciador.

47. La proteína de fusión de la reivindicación 46, en donde cada espaciador se posiciona entre un segmento de liberación y una citocina, un polipéptido p35 de IL-12 o un polipéptido p40 de IL-12.

48. La proteína de fusión de la reivindicación 46 o 47, en donde cada espaciador se caracteriza, independientemente, porque:

al menos 90 % de los residuos de aminoácidos de cada espaciador se seleccionan de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E), prolina (P), o cualquier combinación de estos; y

cada espaciador comprende al menos 3 tipos de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P.

49. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-48, en donde cada espaciador tiene, independientemente, de 5 a 14 residuos de aminoácidos de longitud.
50. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-49, en donde cada espaciador comprende al menos 4 tipos de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P.
51. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-50, en donde los residuos de aminoácidos de cada espaciador comprenden solo residuos de aminoácidos seleccionados de G, A, S, T, E, y/o P.
52. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-51, en donde cada espaciador es escindible por una proteasa no mamífera.
53. La proteína de fusión de la reivindicación 52, en donde la proteasa no mamífera es Glu-C.
54. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-53, en donde cada espaciador, independientemente, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia enumerada en la Tabla C.
55. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-54, en donde cada espaciador, independientemente, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad con TSESATPES (sec. con núm. de ident.: 98), GTATPESGPG (sec. con núm. de ident.: 97), GTPESATPES (sec. con núm. de ident.: 99), o GTATPESAP (sec. con núm. de ident.: 100).
56. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 46-55, en donde ningún espaciador comparte 100 % de identidad de secuencia con cualquier otro espaciador.

57. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde la proteína de fusión no comprende una etiqueta His, en donde una etiqueta His es una secuencia de polipéptidos que comprende una cadena ininterrumpida de entre 5 y 12 residuos de histidina.
- 5 58. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-57, en donde cada fragmento de código de barras se puede liberar de la proteína de fusión tras la digestión con una proteasa no mamífera y la proteasa no mamífera es Glu-C.
59. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-58, en donde ninguno de los fragmentos de código de barras incluye ninguno de los siguientes: el
10 aminoácido N-terminal de la primera subunidad de polipéptidos, el ácido C-terminal de la primera subunidad de polipéptidos, el aminoácido N-terminal de la segunda subunidad de polipéptidos, y el aminoácido C-terminal de la subunidad de polipéptidos.
60. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-59, en donde la
15 totalidad de cada fragmento de código de barras es 5 a 100, 5 a 50, 10 a 100, o 10 a 50 residuos de aminoácidos de cualquiera de los siguientes: el aminoácido N-terminal de la primera subunidad de polipéptidos, el ácido C-terminal de la primera subunidad de polipéptidos, el aminoácido N-terminal de la segunda subunidad de polipéptidos, y el aminoácido C-terminal de la subunidad de polipéptidos.
- 20 61. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-60, en donde cada fragmento de código de barras tiene, independientemente, al menos 4 residuos de aminoácidos de longitud.
62. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-61, en donde cada fragmento de código de barras tiene, independientemente, de 4 a 20, 5 a 15, 6 a 12,
25 7 a 10, 8 a 13, 10 a 13, u 11 a 12 residuos de aminoácidos de longitud.
63. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-62, en donde cada fragmento de código de barras comprende un glutamato en el C-terminal de este.

64. La proteína de fusión de la reivindicación 63, en donde cada fragmento de código de barras no incluye un segundo glutamato en una posición distinta del C-terminal del fragmento de código de barras a menos que el segundo glutamato sea seguido inmediatamente por una prolina.
- 5 65. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-641, en donde el residuo de aminoácido que es directamente N-terminal de cada fragmento de código de barras en la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína de fusión es un glutamato.
- 10 66. La proteína de fusión de la reivindicación 65, en donde el glutamato que es directamente N-terminal de cada fragmento de código de barras no es inmediatamente adyacente a otro glutamato.
- 15 67. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-66, en donde ninguno de los fragmentos de código de barras incluye un glutamato que está inmediatamente adyacente a otro glutamato, si está presente, en el polipéptido de máscara que contiene el fragmento de código de barras.
68. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-67, en donde cada fragmento de código de barras se selecciona, independientemente, de la Tabla 2 o la Tabla 3a.
- 20 69. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-68, en donde cada fragmento de código de barras comprende solo residuos de aminoácidos seleccionados de A, E, G, S, P, y T.
- 25 70. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-69, en donde cada fragmento de código de barras comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad con SGPGSGPGTSE (sec. con núm. de ident.: 78), SGPGTSASATPE (sec. con núm. de ident.: 1029), SGPGSGPATSE (sec. con núm. de ident.: 1028), o SGPGTSPSATPE (sec. con núm. de ident.: 79).

71. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-70, en donde cada fragmento de código de barras se selecciona de las siguientes cuatro secuencias de aminoácidos: SGPGSGPGTSE (sec. con núm. de ident.: 78), SGPGTSASATPE (sec. con núm. de ident.: 1029), SGPGSGPATSE (sec. con núm. de ident.: 1028), o SGPGTSPSATPE (sec. con núm. de ident.: 79).
72. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-71, en donde el primer fragmento de código de barras (Código de barras 1) comprende la secuencia de aminoácidos de SGPGSGPGTSE (sec. con núm. de ident.: 78).
73. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-72, en donde el segundo fragmento de código de barras (Código de barras 2) comprende la secuencia de aminoácidos de SGPGTSASATPE (sec. con núm. de ident.: 1029).
74. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-73, en donde el tercer fragmento de código de barras (Código de barras 3) comprende la secuencia de aminoácidos de SGPGSGPATSE (sec. con núm. de ident.: 1028).
75. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 8-74, en donde el cuarto fragmento de código de barras (Código de barras 4) comprende la secuencia de aminoácidos de SGPGTSPSATPE (sec. con núm. de ident.: 79).
76. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-75, que comprende un sitio de escisión de Glu-C que comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: ATPESGPG (sec. con núm. de ident.: 2223), SGSETPGT (sec. con núm. de ident.: 2242), y GTSESATP (sec. con núm. de ident.: 204).
77. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-76, que comprende al menos una de las siguientes secuencias de aminoácidos:
- | | |
|----------------------|----------------------------------|
| SGPE.SGPGXnSGPE.SGPG | (sec. con núm. de ident.: 2001), |
| SGPE.SGPGXnATPE.SGPG | (sec. con núm. de ident.: 2002), |
| SGPE.SGPGXnGTSE.SATP | (sec. con núm. de ident.: 2003), |
| SGPE.SGPGXnTTPE.SGPG | (sec. con núm. de ident.: 2004), |

5	SGPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2005),
	SGPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2006),
	SGPE.SGPGXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2007),
	SGPE.SGPGXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2008),
	SGPE.SGPGXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2009),
10	SGPE.SGPGXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2010),
	ATPE.SGPGXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2011),
	ATPE.SGPGXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2012),
	ATPE.SGPGXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2013),
	ATPE.SGPGXnATSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2014),
15	ATPE.SGPGXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2015),
	ATPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2016),
	ATPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2017),
	ATPE.SGPGXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2018),
	ATPE.SGPGXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2019),
20	ATPE.SGPGXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2020),
	ATPE.SGPGXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2021),
	GTSE.SATPXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2022),
	GTSE.SATPXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2023),
	GTSE.SATPXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2024),
25	GTSE.SATPXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2025),
	GTSE.SATPXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2026),
	GTSE.SATPXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2027),
	GTSE.SATPXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2028),
	GTSE.SATPXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2029),
	GTSE.SATPXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2030),
	GTSE.SATPXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2031),

5	TTPE.SGPGXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2032),
	TTPE.SGPGXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2033),
	TTPE.SGPGXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2034),
	TTPE.SGPGXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2035),
	TTPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2036),
	TTPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2037),
	TTPE.SGPGXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2038),
	TTPE.SGPGXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2039),
10	TTPE.SGPGXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2040),
	TTPE.SGPGXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2041),
	STPE.SGPGXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2042),
	STPE.SGPGXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2043),
	STPE.SGPGXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2044),
15	STPE.SGPGXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2045),
	STPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2046),
	STPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2047),
	STPE.SGPGXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2048),
	STPE.SGPGXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2049),
20	STPE.SGPGXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2050),
	STPE.SGPGXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2051),
	GTPE.SGPGXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2052),
	GTPE.SGPGXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2053),
	GTPE.SGPGXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2054),
25	GTPE.SGPGXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2055),
	GTPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2056),
	GTPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2057),
	GTPE.SGPGXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2058),

	GTPE.SGPGXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2059),
	GTPE.SGPGXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2060),
	GTPE.SGPGXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2061),
	GTPE.TPGSXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2062),
5	GTPE.TPGSXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2063),
	GTPE.TPGSXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2064),
	GTPE.TPGSXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2065),
	GTPE.TPGSXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2066),
	GTPE.TPGSXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2067),
10	GTPE.TPGSXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2068),
	GTPE.TPGSXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2069),
	GTPE.TPGSXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2070),
	GTPE.TPGSXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2071),
	SGSE.TGTPXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2072),
15	SGSE.TGTPXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2073),
	SGSE.TGTPXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2074),
	SGSE.TGTPXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2075),
	SGSE.TGTPXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2076),
	SGSE.TGTPXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2077),
20	SGSE.TGTPXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2078),
	SGSE.TGTPXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2079),
	SGSE.TGTPXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2080),
	SGSE.TGTPXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2081),
	GTPE.GSAPXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2082),
25	GTPE.GSAPXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2083),
	GTPE.GSAPXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2084),
	GTPE.GSAPXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2085),

	GTPE.GSAPXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2086),
	GTPE.GSAPXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2087),
	GTPE.GSAPXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2088),
	GTPE.GSAPXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2089),
5	GTPE.GSAPXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2090),
	GTPE.GSAPXnEPSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2091),
	EPSE.SATPXnSGPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2092),
	EPSE.SATPXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2093),
	EPSE.SATPXnGTSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2094),
10	EPSE.SATPXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2095),
	EPSE.SATPXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2096),
	EPSE.SATPXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2097),
	EPSE.SATPXnGTPE.TPGS	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2098),
	EPSE.SATPXnSGSE.TGTP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2099),
15	EPSE.SATPXnGTPE.GSAP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2100), o
	EPSE.SATPXnEPSE.SATP (sec. con núm. de ident.: 2101), en donde cada “.” es un sitio de escisión de Glu-C y n es cualquier número entero de 0 a 50.						
78.	La proteína de fusión de la reivindicación 77, que comprende al menos una de las siguientes secuencias de aminoácidos: ATPE.SGPGXnATPE.SGPG (sec. con núm.						
20	de ident.: 2102), ATPE.SGPGXnGTSE.SATP (sec. con núm. de ident.: 2103),						
	ATPE.SGPGXnATSE.SATP	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2104),
	GPE.SGPGXnATPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2116),
	ATPE.SGPGXnTTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2106),
	ATPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2107),
25	ATPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2108),
	GTPE.SGPGXnGTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2109),
	GTPE.SGPGXnSTPE.SGPG	(sec.	con	núm.	de	ident.:	2110),

- GTPE.SGPGXnTTPE.SGPG (sec. con núm. de ident.: 2111),
 GTPE.TPGSXnSGSE.TGTP (sec. con núm. de ident.: 2112),
 GTPE.GSAPXnEPSE.SATP (sec. con núm. de ident.: 2113),
 TTPE.SGPGXnTTPE.SGPG (sec. con núm. de ident.: 2114), o
 5 STPE.SGPGXnSTPE.SGPG (sec. con núm. de ident.: 2115), en donde cada “.” es
 un sitio de escisión de Glu-C y n es cualquier número entero de 0 a 30.
79. La proteína de fusión de la reivindicación 78, que comprende al menos una de las
 siguientes secuencias de aminoácidos ATPE.SGPGXnATSE.SATP, en donde “.” es
 un sitio de escisión de Glu-C y n es cualquier número entero de 0 a 30 (sec. con núm.
 10 de ident.: 2104).
80. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79, en donde n es
 cualquier número entero de 1 a 20, 5 a 15, 3 a 7, 2 a 5, o 5 a 10.
81. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79, en donde n es
 9.
- 15 82. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79, en donde n es
 4.
83. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79 en donde n es
 3.
84. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79, en donde Xn
 20 es PGTGTSAT (sec. con núm. de ident.: 2233), PGSGPGT (sec. con núm. de ident.:
 2221), PGTPPGTT (sec. con núm. de ident.: 2241), PGTPPTST (sec. con núm. de
 ident.: 2235), PGTSPSAT (sec. con núm. de ident.: 2238), PGTGSAGT (sec. con
 núm. de ident.: 2230), PGTGGAGT (sec. con núm. de ident.: 2228), PGTSPGAT (sec.
 con núm. de ident.: 2237), PGTSGSGT (sec. con núm. de ident.: 2236), PGTSSAST
 25 (sec. con núm. de ident.: 2239), PGTGAGTT (sec. con núm. de ident.: 2227),
 PGTGSTST (sec. con núm. de ident.: 2232), GSEPATSG (sec. con núm. de ident.:
 2224), APGTSTEP (sec. con núm. de ident.: 2222), PGTAGSGT (sec. con núm. de

ident.: 2226), PGTSSGGT (sec. con núm. de ident.: 2240), PGTAGPAT (sec. con núm. de ident.: 2225), PGTPGTGT (sec. con núm. de ident.: 2234), PGTGGPTT (sec. con núm. de ident.: 2229), o PGTGSGST (sec. con núm. de ident.: 2231).

85. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 77-79, en donde Xn es TSAS (sec. con núm. de ident.: 2214), TGTS (sec. con núm. de ident.: 2211), SGP, TTPG (sec. con núm. de ident.: 2220), TPPT (sec. con núm. de ident.: 2213), TSPS (sec. con núm. de ident.: 2217), TGSA (sec. con núm. de ident.: 2208), TGGA (sec. con núm. de ident.: 2206), TSPG (sec. con núm. de ident.: 2216), TSGS (sec. con núm. de ident.: 2215), TSSA (sec. con núm. de ident.: 2218), TGAG (sec. con núm. de ident.: 2205), TGST (sec. con núm. de ident.: 2210), EPAT (sec. con núm. de ident.: 2201), GTST (sec. con núm. de ident.: 2202), TAGS (sec. con núm. de ident.: 2204), TSSG (sec. con núm. de ident.: 2219), TAGP (sec. con núm. de ident.: 2203), TPGT (sec. con núm. de ident.: 2212), TGGP (sec. con núm. de ident.: 2207), o TGSG (sec. con núm. de ident.: 2209).

86. La proteína de fusión de una cualquiera de la reivindicación 77-79, en donde Xn es SGP,

87. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-86, en donde la primera subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia enumerada en la Tabla A1 (sec. con núms. de ident.: 1000-1005).

88. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-86, en donde la primera subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGTSESATPESGPGS
EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE

SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTST
 EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSET
 PGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
 SGSETPGTSESAT**EAGRSASHTPAGLTGPG**TPESATPESRNLVPATPDPGMFPC
 5 HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES
CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKR
QIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID
RVMSYLNASGTATPESAP**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGTSTEPSEGSAPG
 TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP
 10 ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS
 ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPES
 GPGTSESATPESGPGTSASATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPA
 GSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGEPEA (sec. con
 núm. de ident.: 1000).

- 15 89. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-88, en donde la
 segunda subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que
 tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %
 de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia enumerada en la Tabla A2
 (sec. con núms. de ident.: 1033-1036).

- 20 90. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-89, en donde la
 segunda subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que
 tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %
 de identidad, o 100 % de identidad, con:

25 ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPATSESATPGTSESATPESGPGSE
 PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPES
 GPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTE
 PSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP

GSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATS
 GSETPGTSESATE**EAGRSASHTPAGLTGP**TSESATPESIWELKKDVYVVELDWYPD
APGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE
VLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDL
 5 TFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESL
PIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWS
TPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCSGTATPESGPG**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGSPAGSPTST
 EEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES
 10 ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
 GTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESAT
 PESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT
 SESATPESGPGTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG (sec.
 con núm. de ident.: 1033).
 15 91. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-87, en donde la
 primera subunidad de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de:
 ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGTSESATPESGPGS
 EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE
 SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTST
 20 EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSET
 PGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
 SGSETPGTSESATE**EAGRSASHTPAGLTGP**GPATPESRNLPVATPDPMFPCL
HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES
CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKR
 25 QIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID
RVMSYLNASGTATPESA**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGTSTEPSEGSAPG
 TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP

ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS
ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPES
GPGTSESATPESGPGTSASATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPA
GSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGEPEA (sec. con
5 núm. de ident.: 1000),

y en donde la segunda subunidad de polipéptidos comprende la secuencia de
aminoácidos de:

ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPATSESATPGTSESATPESGPGSE
PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPES
10 GPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP
GSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSG
GSETPGTSESAT**EAGRSASHTPAGLTGPT**SESATPESIWELKKDVYVVELDWYPD
APGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE
15 VLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDL
TFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESL
PIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWS
TPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCSGTATPESGPG**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGSPAGSPTST
20 EEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES
ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
GTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESAT
PESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT
SESATPESGPGTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG (sec.
25 con núm. de ident.: 1033).

92. Una proteína de fusión que comprende una primera subunidad de polipéptidos y una
segunda subunidad de polipéptidos, en donde la primera subunidad de polipéptidos

y la segunda subunidad de polipéptidos se unen a disulfuro formando de esta manera un heterodímero unido a disulfuro, en donde la primera subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

5 ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGTSESATPESGPGS
EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE
SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTST
EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSET
PGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
10 SGSETPGTSESATEAGRSASHTPAGLTGPGTPESATPESRNLVPATPDPMFPCL
HHSQNLLRAVSNNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES
CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKR
QIFLDQNMMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID
RVMSYLNASGTATPESAPEAGRSASHTPAGLTGPATPESGPGTSTEPSEGSAPGT
15 SESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPE
SGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSE
SATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG
PGTSESATPESGPGTSASATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGS
PTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGEPEA (sec. con
20 núm. de ident.: 1000),

y en donde la segunda subunidad de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

25 ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPATSESATPGTSESATPESGPGSE
PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPES
GPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP

GSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSG
 GSETPGTSESAT**EAGRSASHTPAGLTGPT**SESATPESIWELKKDVYVVELDWYPD
APGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE
VLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTLRCEAKNYSGRFTCWWLTISTDL
 5 TFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESL
PIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWS
TPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSS
WSEWASVPCSGTATPESGPG**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGSPAGSPTST
 EEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES
 10 ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
 GTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESAT
 PESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT
 SESATPESGPGTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG (sec.
 con núm. de ident.: 1033).

- 15 93. La proteína de fusión de la reivindicación 92, en donde la primera subunidad de polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de:

ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGTSESATPESGPGS
 EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE
 SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTST
 20 EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSET
 PGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
 SGSETPGTSESAT**EAGRSASHTPAGLTGP**GTSESATPESRNLVPATPDPMFPCL
HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES
CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKR
 25 QIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID
RVMSYLNASGTATPESA**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGTSTEPSEGSAPG
 TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATP

ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS
ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPES
GPGTSESATPESGPGTSASATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPA
GSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGEPEA (sec. con
5 núm. de ident.: 1000),

y en donde la segunda subunidad de polipéptidos comprende la secuencia de
aminoácidos de:

ASGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPATSESATPGTSESATPESGPGSE
PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPES
10 GPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSPAGSPTSTEEGTSTE
PSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP
GSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSG
GSETPGTSESAT**EAGRSASHTPAGLTGPT**SESATPESIWELKKDVYVVELDWYPD
APGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE
15 VLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDL
TFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESL
PIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWS
TPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS
WSEWASVPCSGTATPESGPG**EAGRSASHTPAGLTGP**ATPESGPGSPAGSPTST
20 EEGSPAGSPTSTEEGTSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES
ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
GTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESAT
PESGPGSPAGSPTSTEEGTSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT
SESATPESGPGTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG (sec.
25 con núm. de ident.: 1033).

94. Una composición farmacéutica que comprende la fusión de una cualquiera de las
reivindicaciones 1-93 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 95. Una secuencia de polinucleótidos que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-93.
- 96. Un vector de expresión que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 95.
- 5 97. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 96.
- 98. Un método para producir la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-93.
- 99. El método de la reivindicación 98, que comprende además aislar la proteína de fusión a partir de una célula huésped.
- 10 100. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar una cantidad efectiva de la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-93 o la composición farmacéutica de la reivindicación 94 al sujeto.
- 101. El método de la reivindicación 100, en donde el cáncer comprende un tumor sólido.