

REIVINDICACIONES

1. Inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que señala mediante IL-2R $\beta\gamma$, en particular un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15.
2. Inmunoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,
en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID nº 19).
3. Inmunoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,
en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID nº 19) y
en el que el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1, una RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 2, una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 3 y una RM-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 7 en las posiciones 71 a 73 según la numeración de Kabat, y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 4, una RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 5 y una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 6.
4. Inmunoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,
en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID nº 19) y
en el que el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 8, una RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 9 y una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 10 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una RHV-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, una RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12 y una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 13.

5. Inmunoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante,
en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID nº 19) y
en el que el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 14 y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 15, SEC ID nº 16, SEC ID nº 17 y SEC ID nº 18.
6. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el polipéptido IL-2 mutante comprende además la sustitución de aminoácido T3A y/o la sustitución de aminoácido C125A.
7. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el polipéptido interleuquina-2 mutante comprende la secuencia SEC ID nº 20.
8. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el inmunoconjugado comprende no más de un polipéptido IL-2 mutante.
9. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el anticuerpo comprende un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidades.
10. Inmunoconjugado según la reivindicación 9, en el que el dominio Fc es un dominio Fc de clase de IgG, en particular de subclase IgG₁.
11. Inmunoconjugado según la reivindicación 9 o 10, en el que el dominio Fc es un dominio Fc humano.

12. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que el anticuerpo es una inmunoglobulina de clase IgG, en particular de subclase IgG₁.
13. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el dominio Fc comprende una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc.
14. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que en el dominio CH3 de la primera subunidad del dominio Fc un residuo aminoácido se sustituye por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral mayor, generando de esta manera una protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad que es posicionable en una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad y en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc se sustituye un residuo aminoácido por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral menor, generando de esta manera una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad dentro de la que puede posicionarse la protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad.
15. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que en la primera subunidad del dominio Fc, el residuo treonina en la posición 366 se sustituye por un residuo de triptófano (T366W) y en la segunda subunidad del dominio Fc, se sustituye el residuo tirosina en la posición 407 por un residuo de valina (Y407V) y opcionalmente el residuo de treonina en la posición 366 se sustituye por un residuo de serina (T366S) y el residuo de leucina en la posición 368 se sustituye por un residuo de alanina (L368A) (numeraciones según el índice EU de Kabat).
16. Inmunoconjugado según la reivindicación 15, en el que en la primera subunidad del dominio Fc adicionalmente el residuo de serina en la posición 354 se sustituye por un residuo de cisteína (S354C) o el residuo de ácido glutámico en la posición 356 se sustituye por un residuo de cisteína (E356C) y en la segunda subunidad del dominio Fc adicionalmente el residuo de tirosina en la posición 349 se sustituye por un residuo de cisteína (Y349C) (numeraciones según el índice EU de Kabat).
17. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, en el que el polipéptido IL-2 mutante se fusiona en su aminoácido aminoterminal con el

aminoácido carboxiterminal de una de las subunidades del dominio Fc, en particular la primera subunidad del dominio Fc, opcionalmente mediante un péptido conector.

18. Inmunoconjugado según la reivindicación 17, en el que el péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21.
19. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en el que el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc, en particular un receptor de Fcγ y/o una función efectora, en particular la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).
20. Inmunoconjugado según la reivindicación 19, en el que dicha sustitución o sustituciones de aminoácidos se encuentran en una o más posiciones seleccionadas de entre el grupo de L234, L235 y P329 (numeración según el índice EU de Kabat).
21. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, en el que cada subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
22. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21, que comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 22, un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 23 o SEC ID nº 24 y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia SEC ID nº 25.
23. Inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 22, que consiste esencialmente en un polipéptido IL-2 mutante y una molécula de inmunoglobulina IgG₁, unidas mediante una secuencia conectora.
24. Uno o más polinucleótidos aislados codificantes del inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 23.

25. Uno o más vectores, particularmente vectores de expresión, que comprenden el polinucleótido o polinucleótidos según la reivindicación 24.
26. Célula huésped que comprende el polinucleótido o polinucleótidos según la reivindicación 24 o el vector o vectores según la reivindicación 25.
27. Método para producir un inmunoconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, que comprende: (a) cultivar la célula huésped según la reivindicación 25 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmunoconjugado y opcionalmente (b) recuperar el inmunoconjugado.
28. Inmunoconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1 producido mediante el método según la reivindicación 27.
29. Composición farmacéutica que comprende el inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 23 o 28 y un portador farmacéuticamente aceptable.