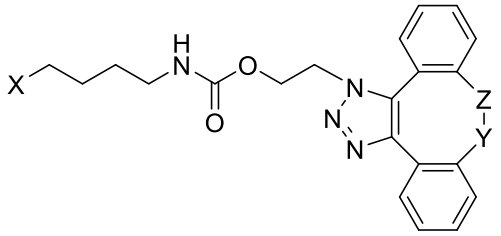
NOVEDOSOS CONJUGADOS DE IL–15 Y SUS USOS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional US N.º 62/890,741, presentada el 23 de agosto de 2019, la solicitud provisional US N.º 62/931,663, presentada el 6 de noviembre de 2019 y la solicitud provisional US N.º 62/958,177, presentada el 7 de enero de 2020, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

INTRODUCCIÓN Y SÍNTESIS

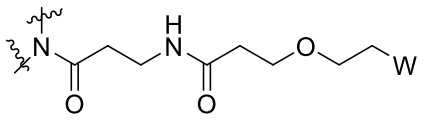
[0002] Las poblaciones distintas de células T modulan el sistema inmunológico para mantener la homeostasis y la tolerancia inmunes. Por ejemplo, las células T reguladoras (Treg) previenen respuestas inapropiadas del sistema inmunológico al prevenir la autorreactividad patológica mientras que las células T citotóxicas se dirigen y destruyen las células infectadas y/o las células cancerosas. En algunas formas de realización, la modulación de las diferentes poblaciones de células T proporciona una opción para el tratamiento de una enfermedad o indicación.

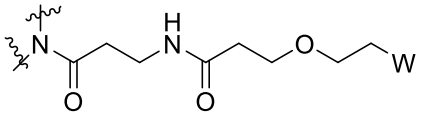
[0003] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

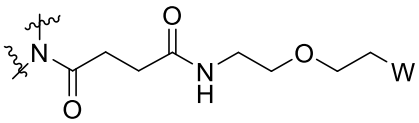


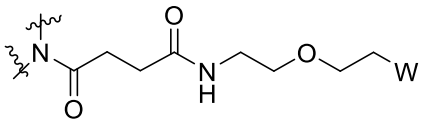
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

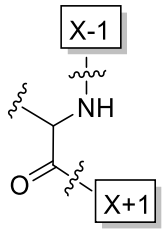
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



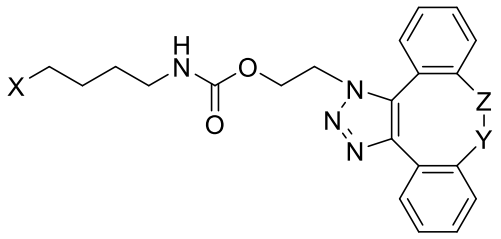
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

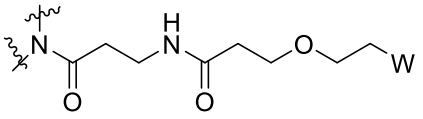
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

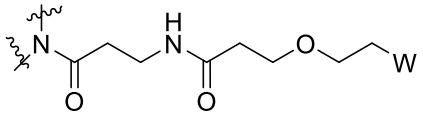
[0004] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

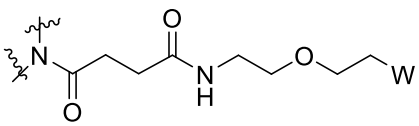


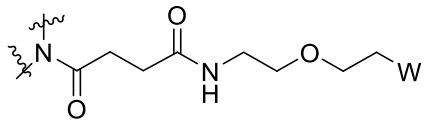
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

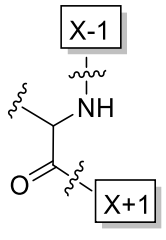
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

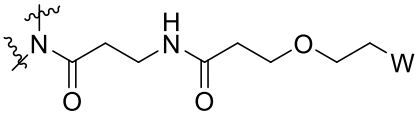
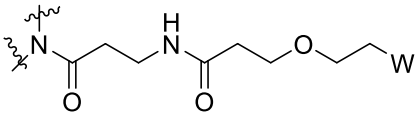
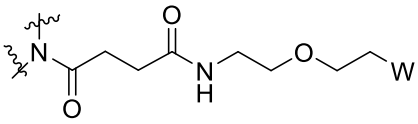
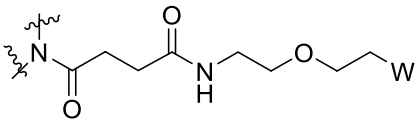
X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, Z es CH_2 e Y es  . En algunas formas de realización, Y es CH_2 y Z es  . En algunas formas de realización, Z es CH_2 e Y es  . En algunas formas de realización, Y es CH_2 y Z es  . Aquí y en el presente, las formas de realización de Z e Y también comprenden una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 5 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 10 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 15 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 20 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 25 kDa. En algunas formas de

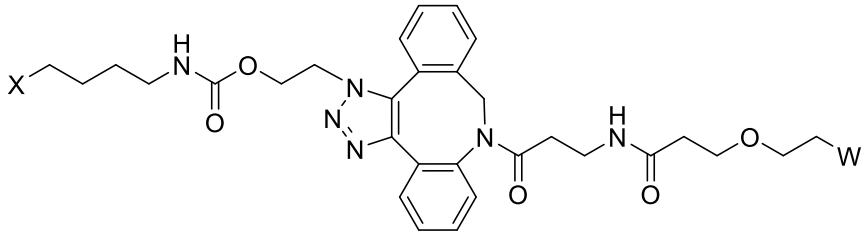
realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 35 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 45 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 50 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 55 kDa. En algunas formas de realización, el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 60 kDa.

[0005] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de L25, E53 y N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S18. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es L25. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E46. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E53. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S83.

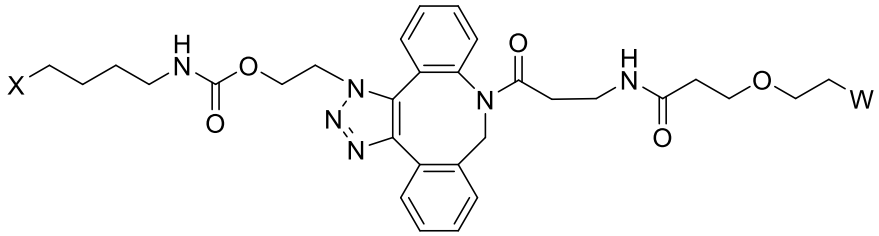
[0006] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de L26, E54 y N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S19. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es L26. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que

comprende la SEQ ID NO: 3 es E47. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E54. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S84.

[0007] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

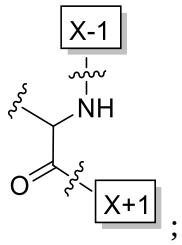


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



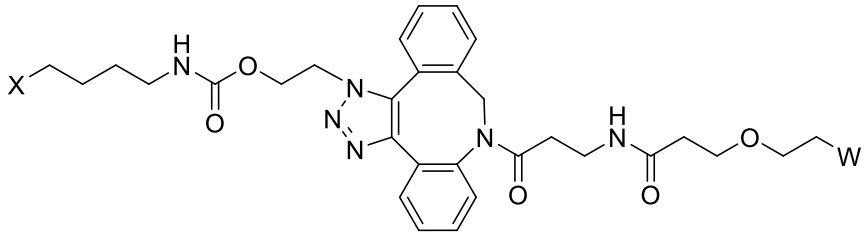
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

[0008] En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] es una mezcla

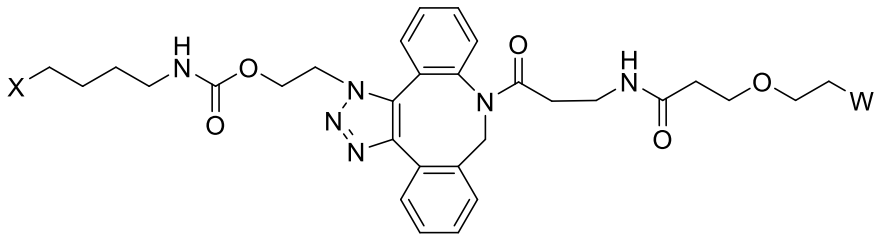
de la fórmula (II) y la fórmula (III). En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II). Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (II) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que

tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

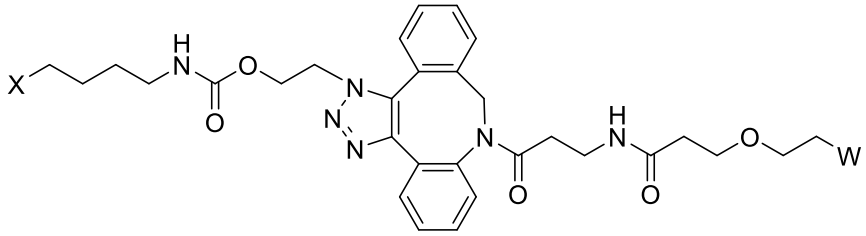
[0009] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



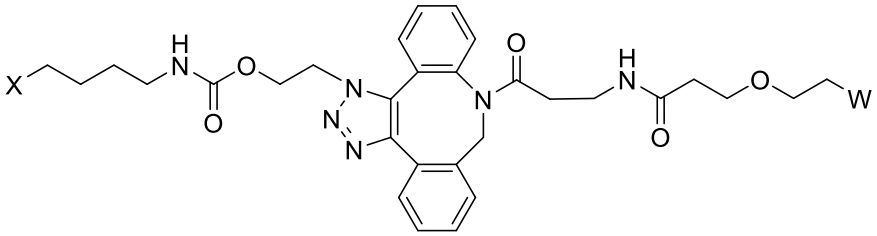
fórmula (III). Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (III) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG

que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

[0010] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

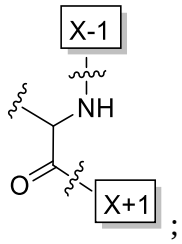


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

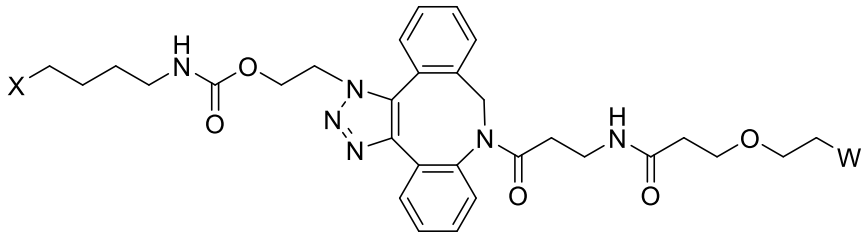
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

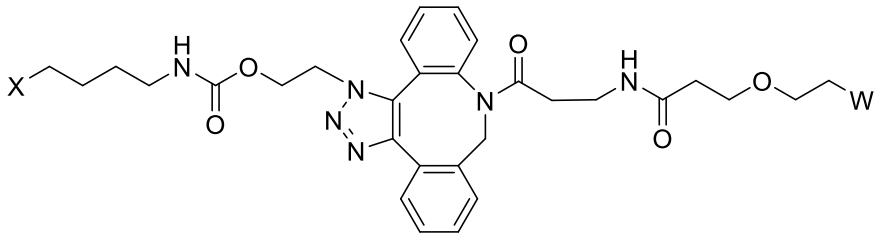
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas

de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0011] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22–27, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

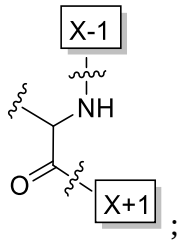


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

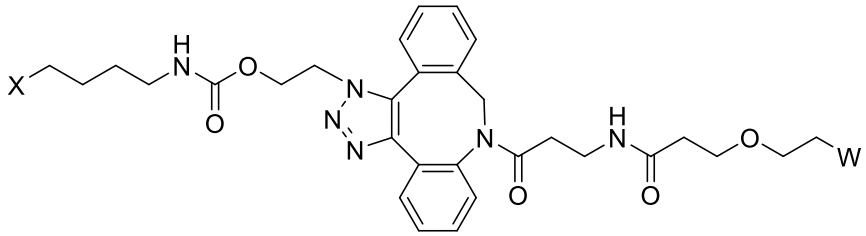
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia

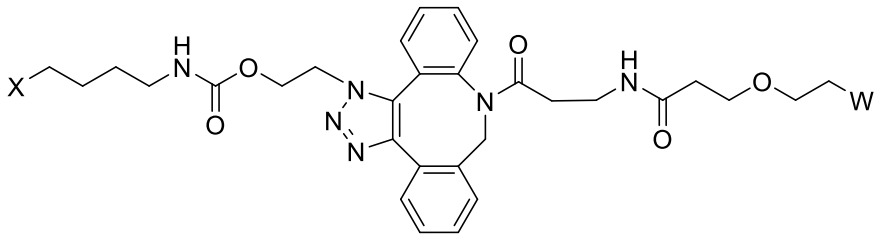
de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

[0012] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II)



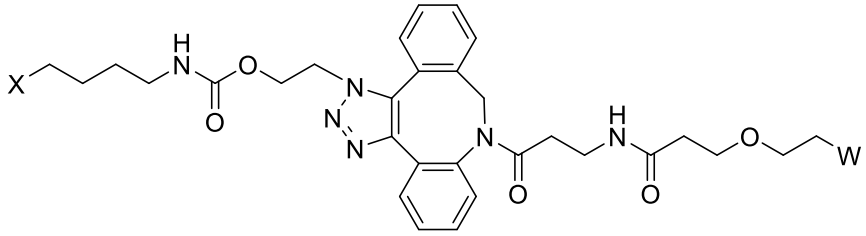
fórmula (II). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

[0013] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (III)

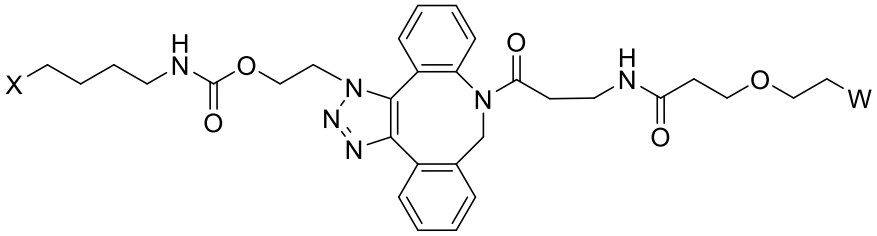


fórmula (III). Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (III) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

[0014] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22 a 27, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

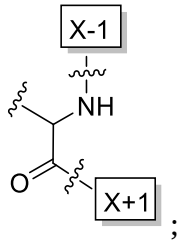


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



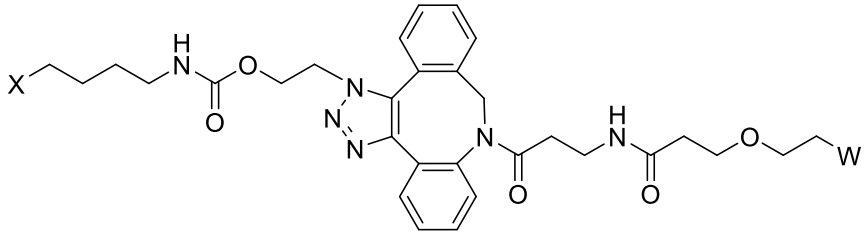
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

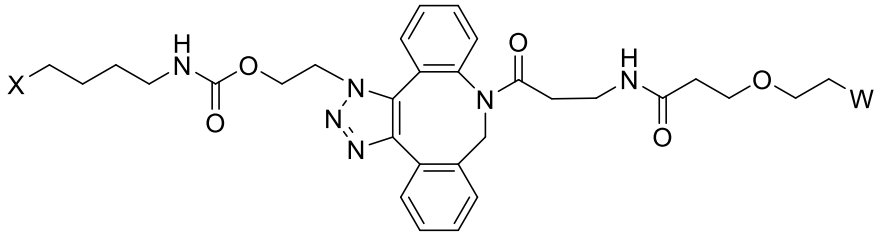
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W

es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0015] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

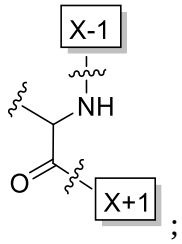


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

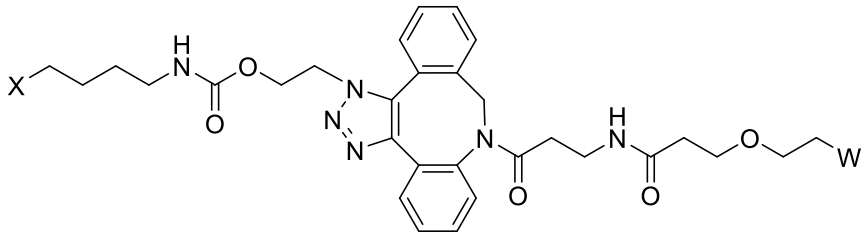
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

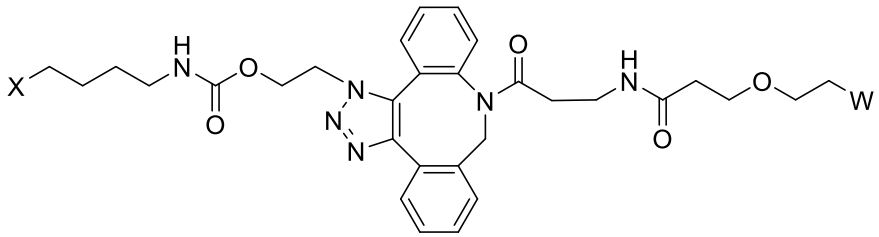
[0016] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II).

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

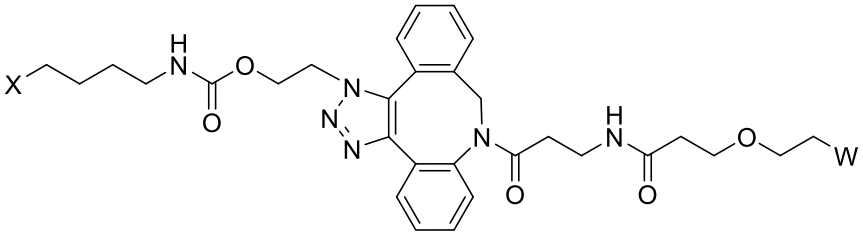
[0017] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (III)



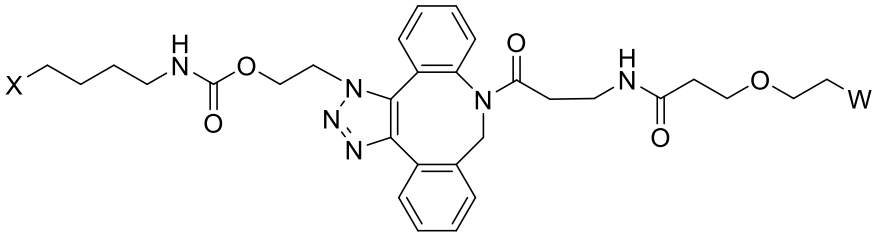
fórmula (III). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 32. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

[0018] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

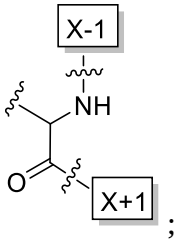


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

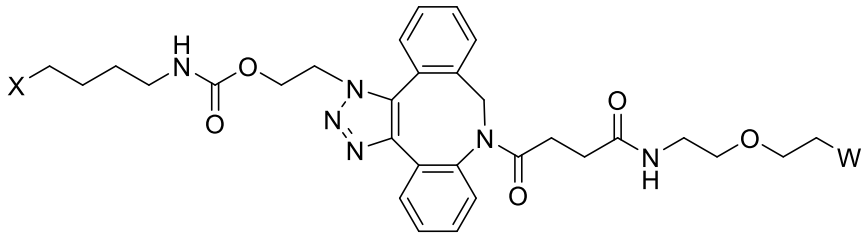
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

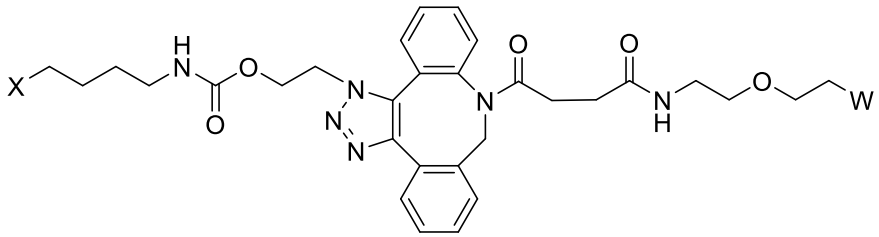
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III)

que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0019] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

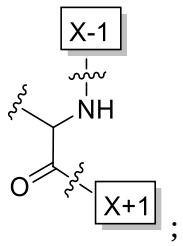


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



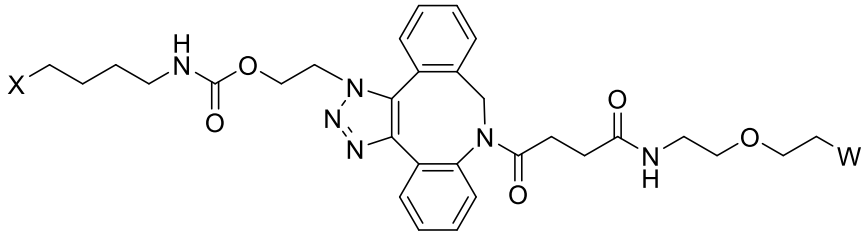
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V).

[0020] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV):

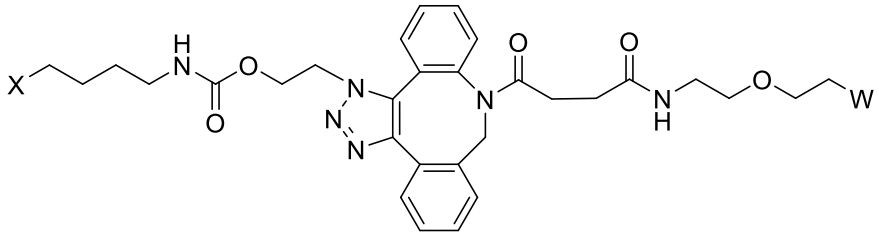


fórmula (IV).

Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (IV) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37. En

algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

[0021] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (V)



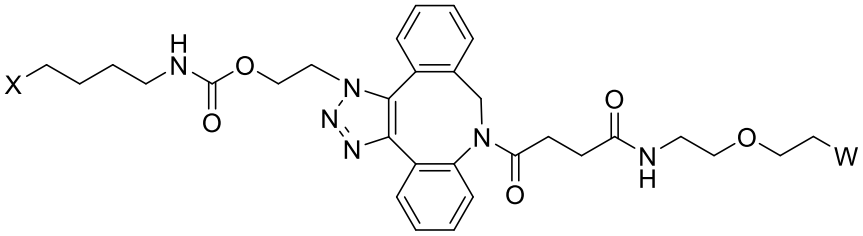
fórmula (V).

Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (V) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En

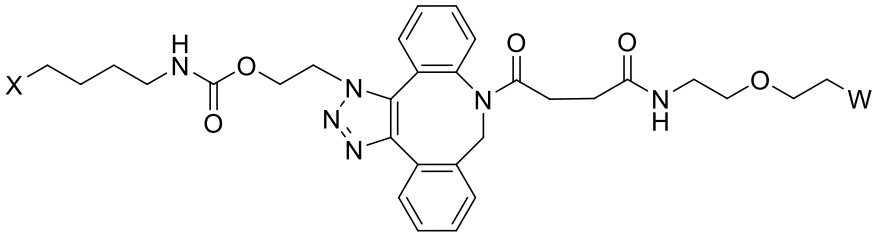
algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de

realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

[0022] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

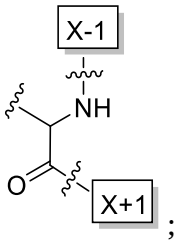


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

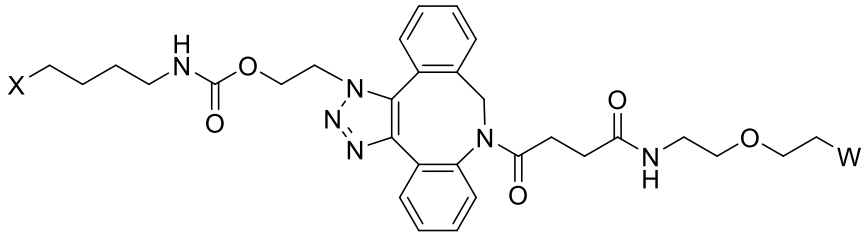
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

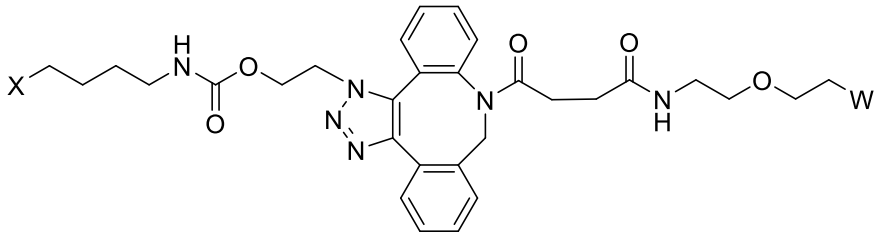
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización,

la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0023] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40–45, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

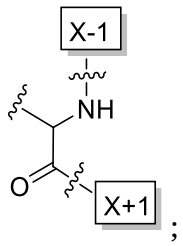


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:

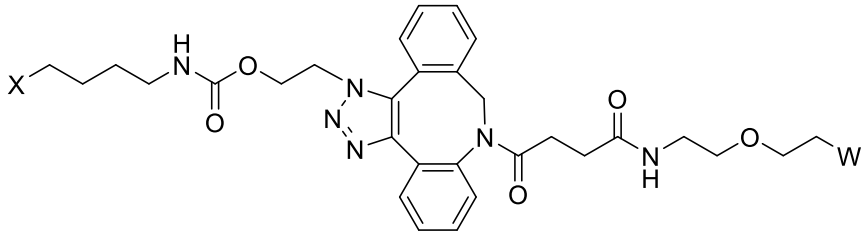


;

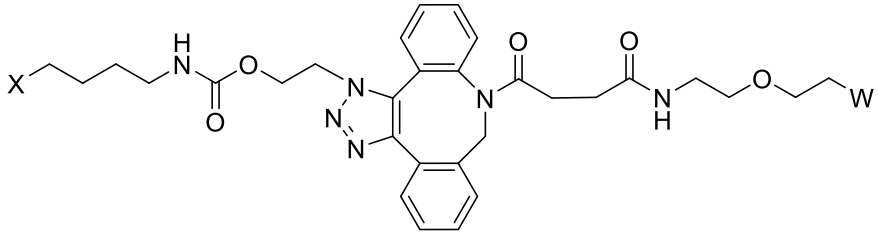
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45. En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV)



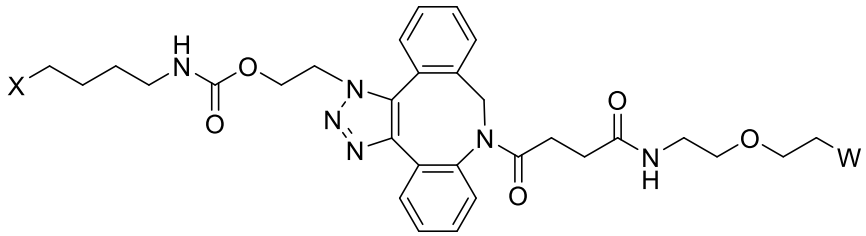
fórmula (IV). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45. En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (V)



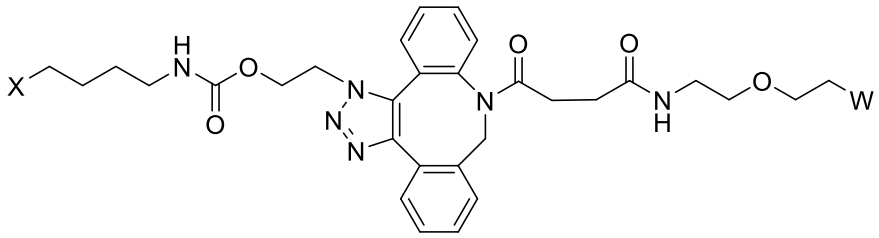
fórmula (V). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

[0024] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40 a 45, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

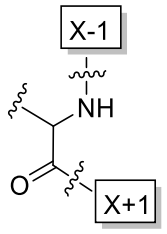


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

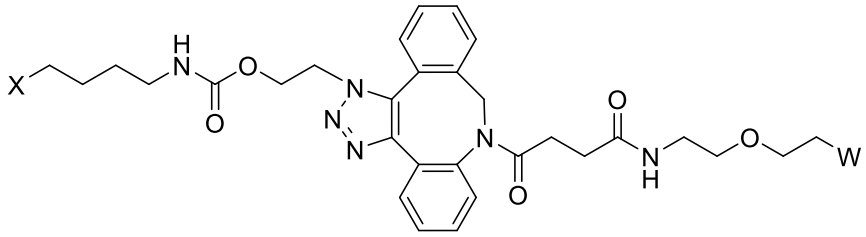
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

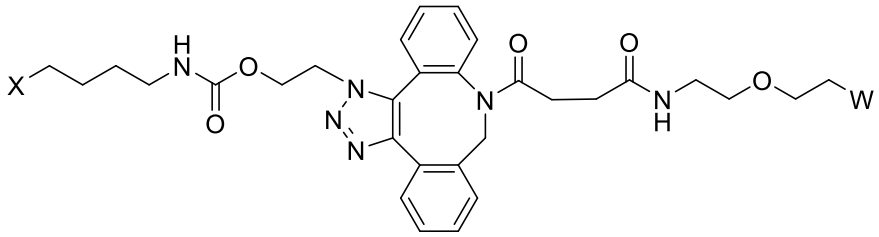
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_ PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de

realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0025] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

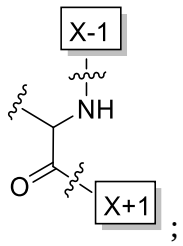


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



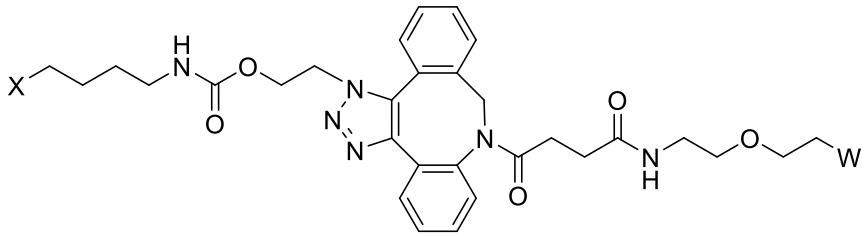
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

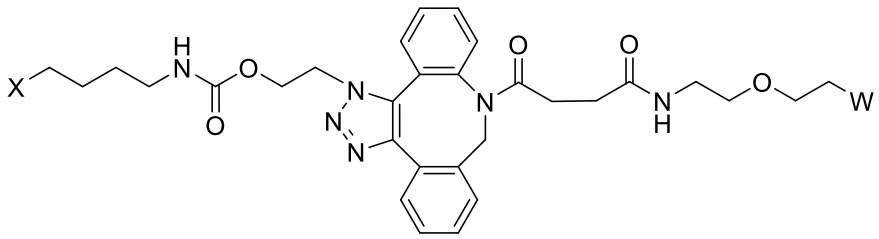
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

[0026] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

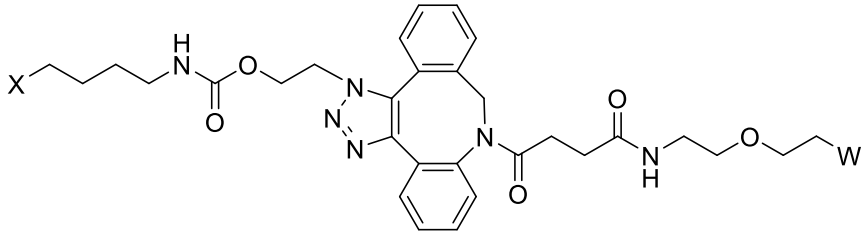
[0027] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (V)



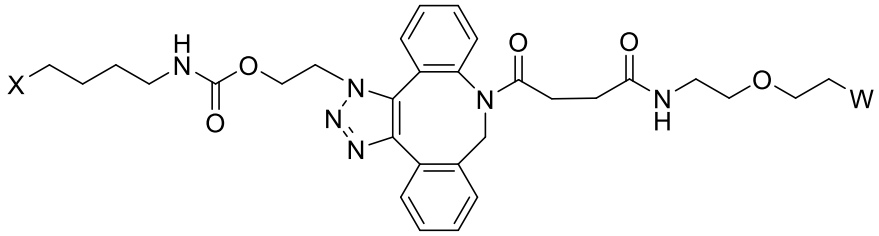
fórmula (V). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47. En algunas formas de realización, el

conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

[0028] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

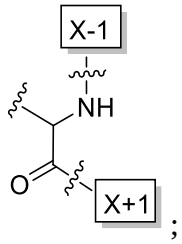


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

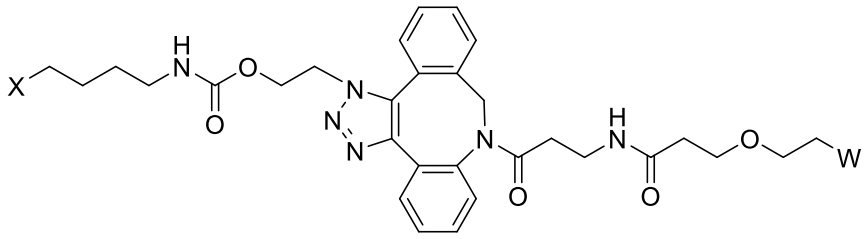
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

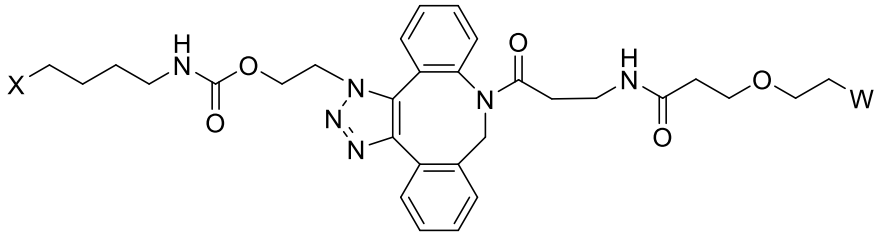
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV)

a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0029] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

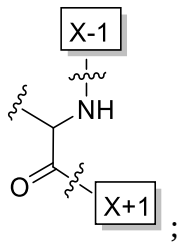


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



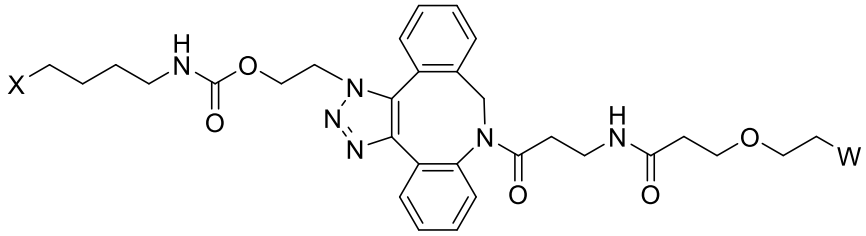
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] es una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III).

[0030] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):

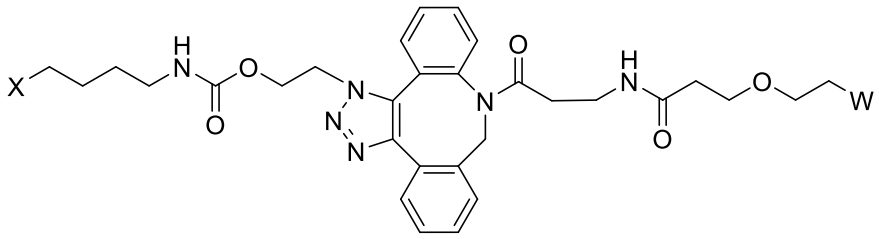


fórmula (II).

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25

kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

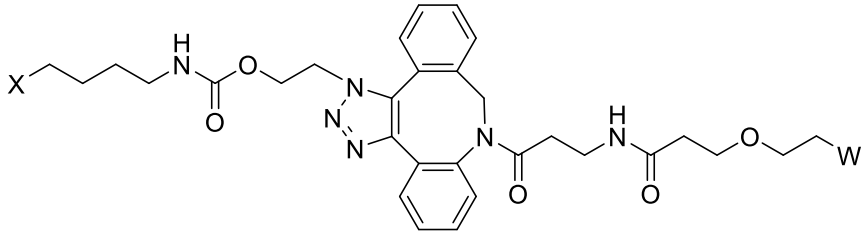
[0031] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



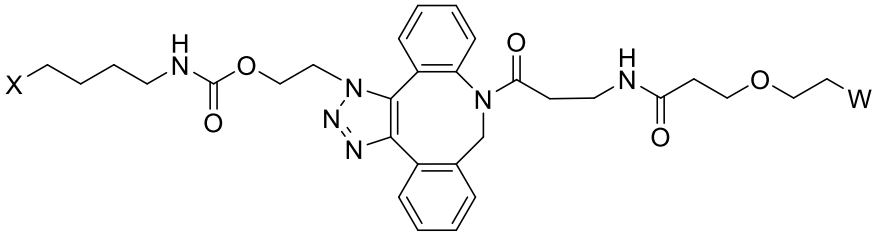
fórmula (III). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso

molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

[0032] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

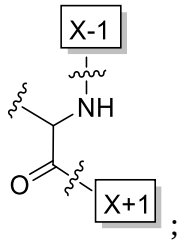


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

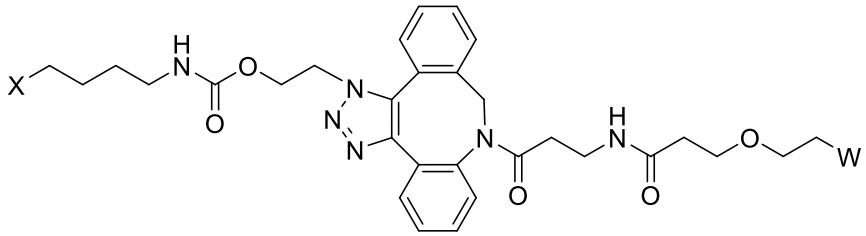
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

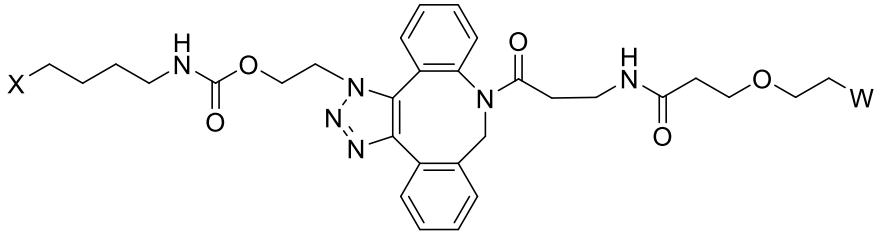
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En

algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0033] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

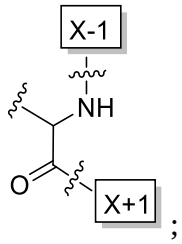


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

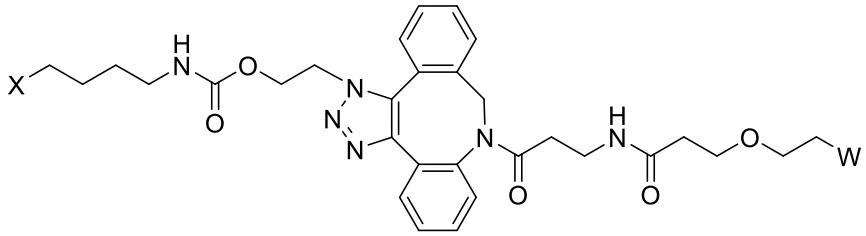
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71. En algunas formas

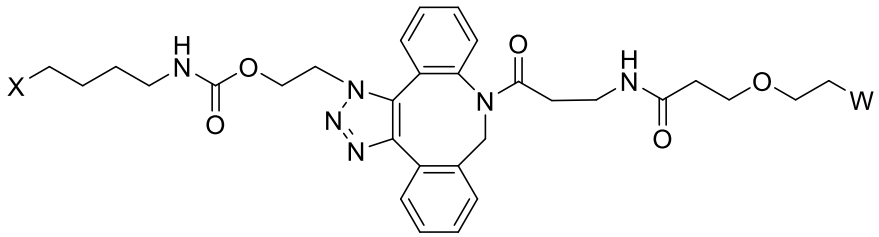
de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

[0034] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II)



fórmula (II). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

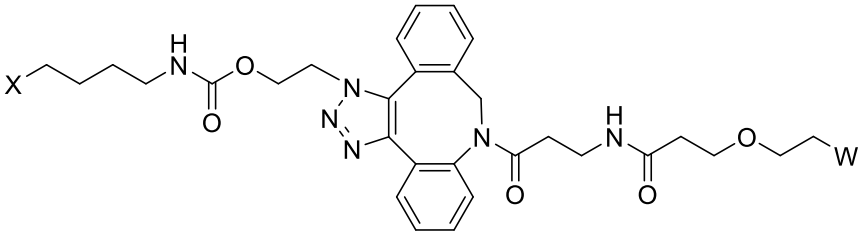
[0035] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (III)



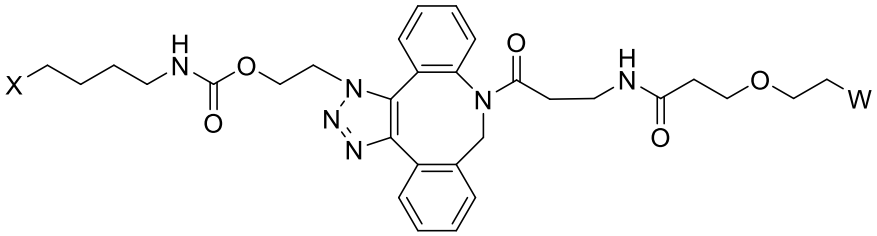
fórmula (III). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

[0036] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

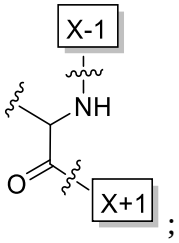


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

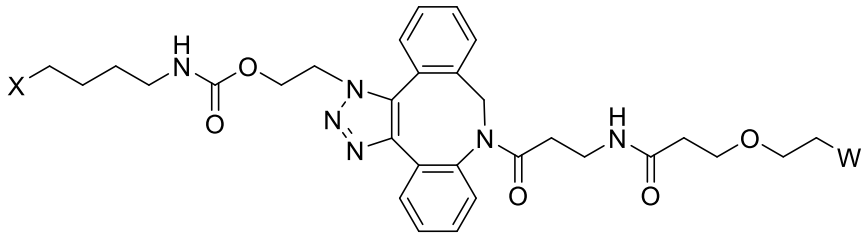
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

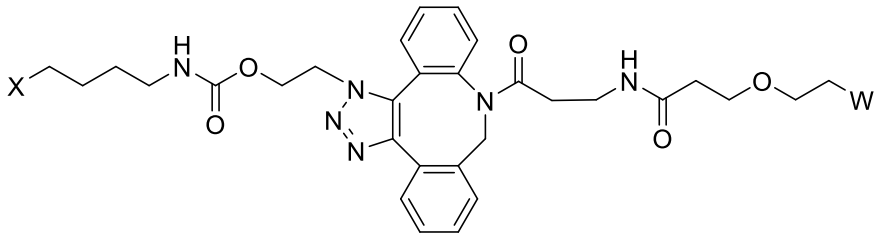
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III)

que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0037] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

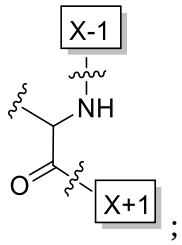


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

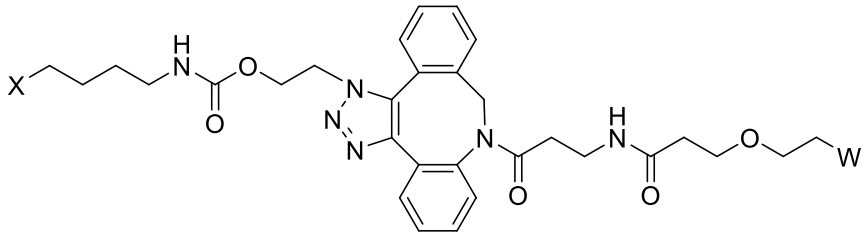
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene

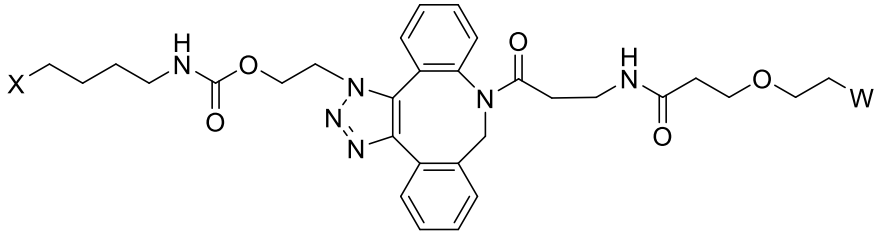
la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

[0038] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

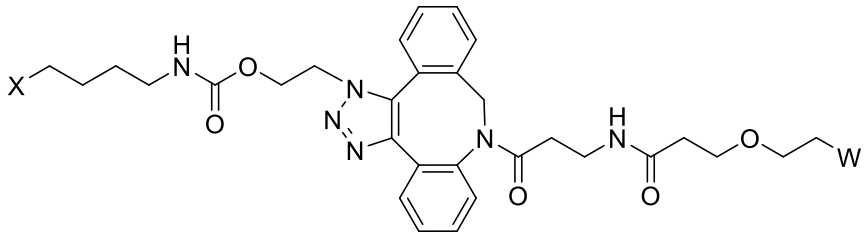
[0039] En algunas formas de realización, el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (III)



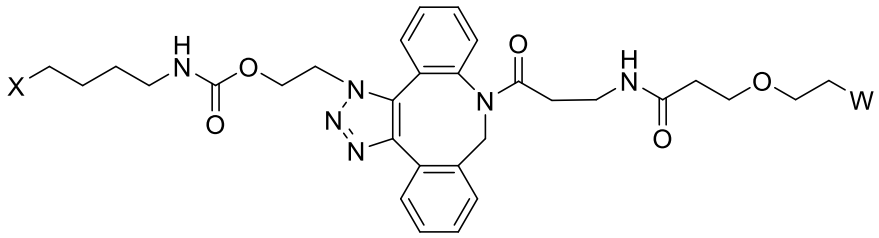
fórmula (III). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

[0040] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

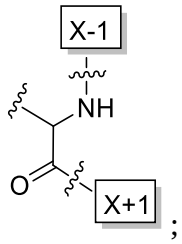


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

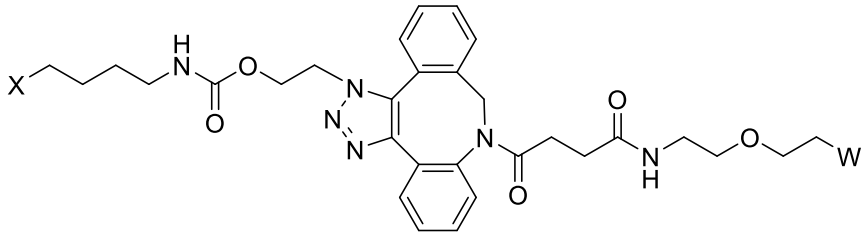
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

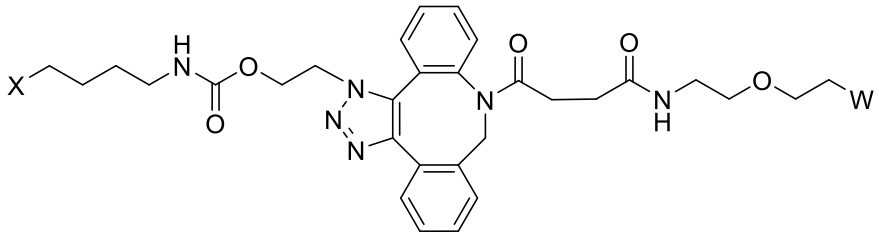
En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado

de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0041] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

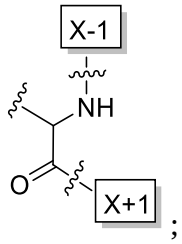


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



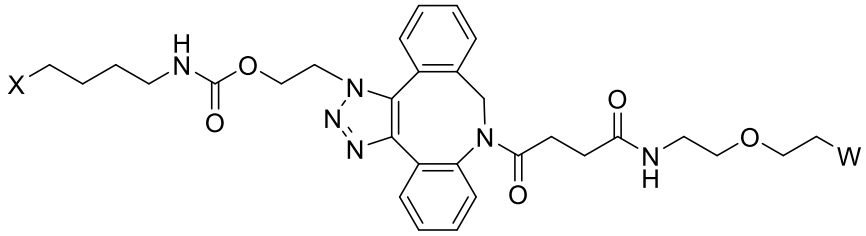
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V).

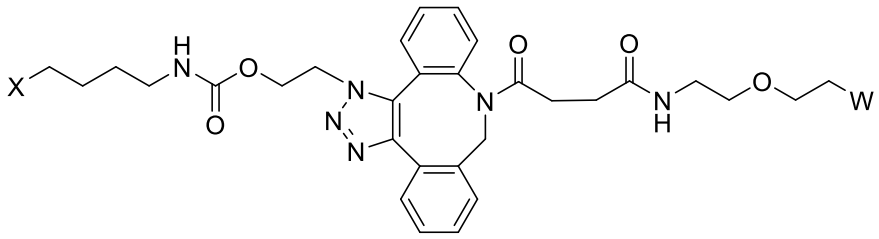
[0042] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV). Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (IV) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio

seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

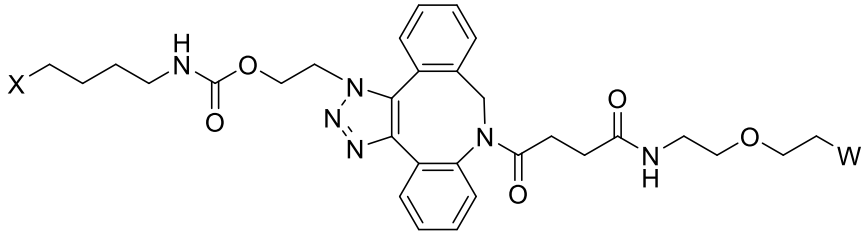
[0043] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (V)



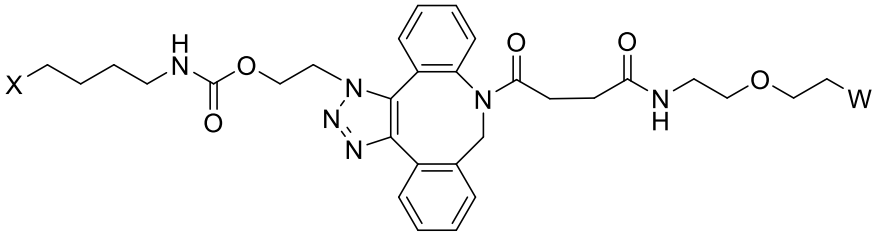
fórmula (V). Aquí y en el presente, la estructura de la fórmula (V) comprende sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

[0044] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

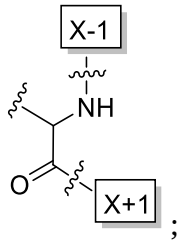


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

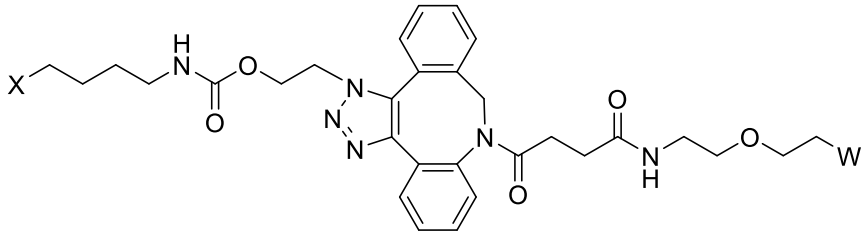
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

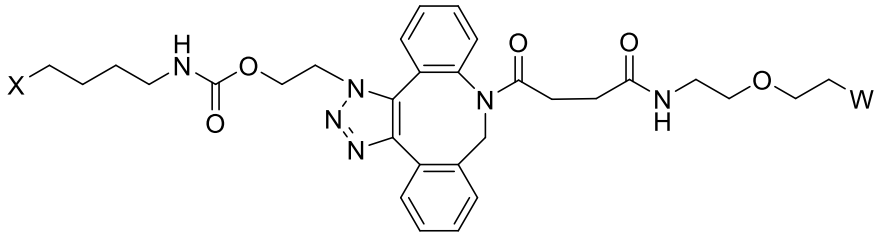
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es

menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0045] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

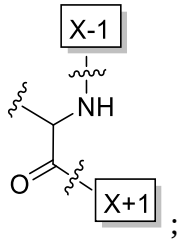


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

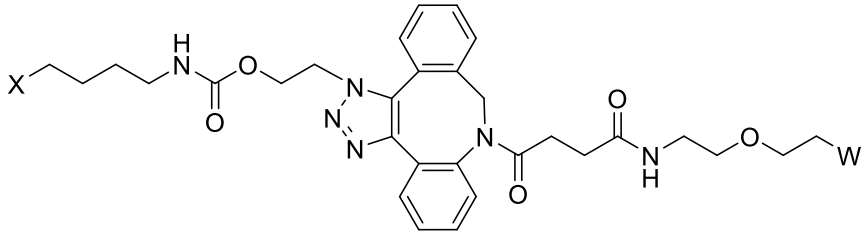
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización, el

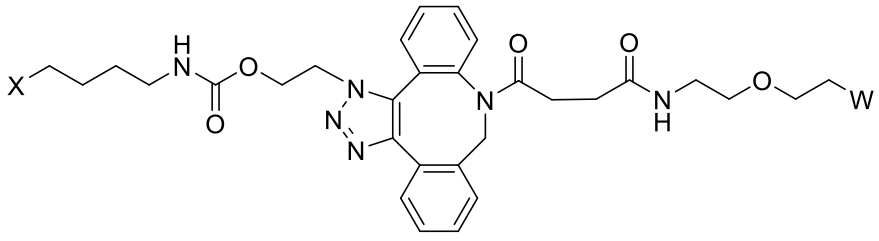
conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

[0046] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV)



fórmula (IV). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

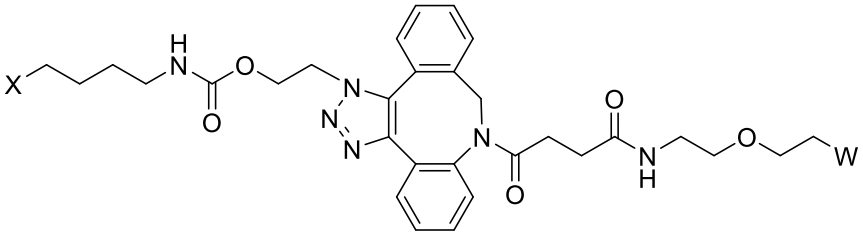
[0047] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (V)



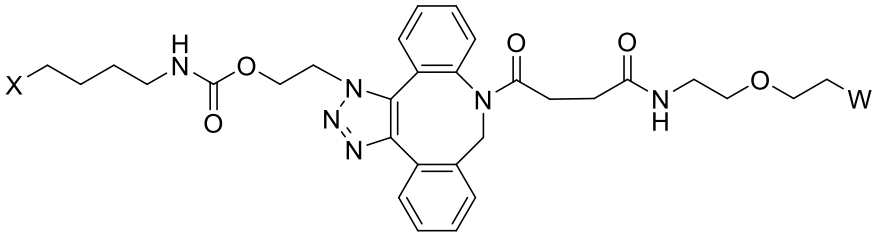
fórmula (V). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

[0048] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

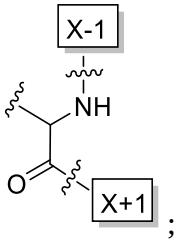


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

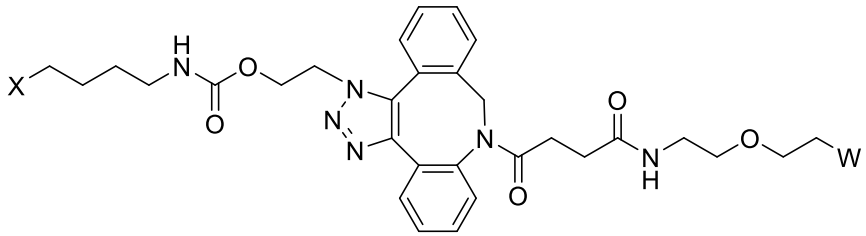
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

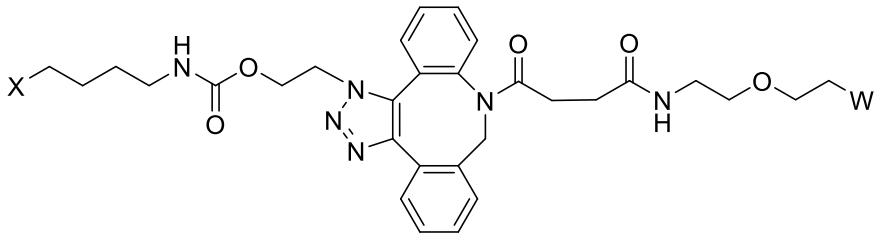
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la

estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0049] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

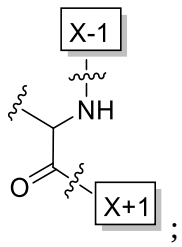


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

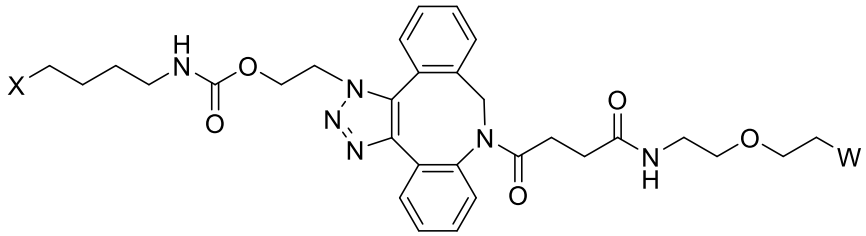
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene

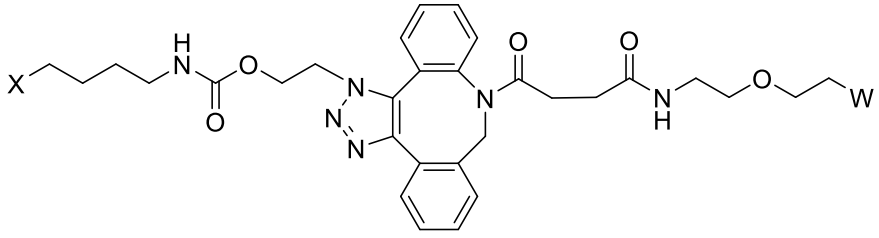
la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

[0050] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

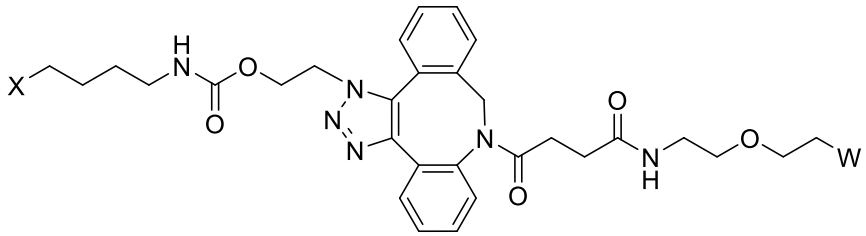
[0051] En algunas formas de realización, el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (V)



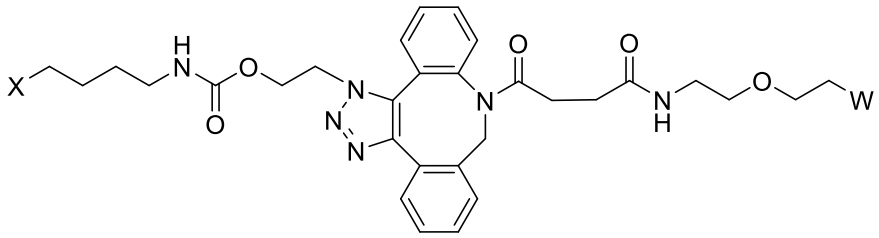
fórmula (V). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

[0052] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

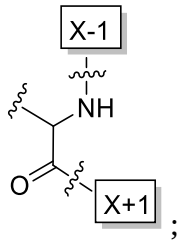


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

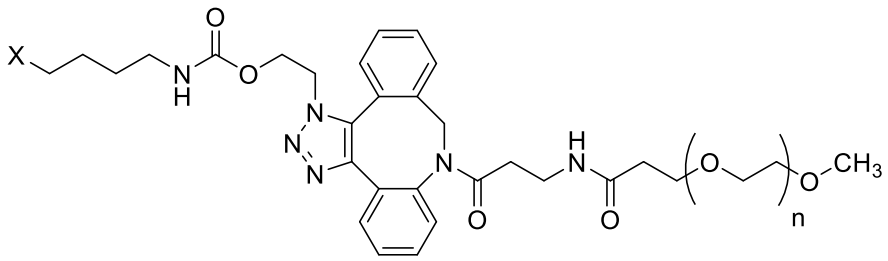
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

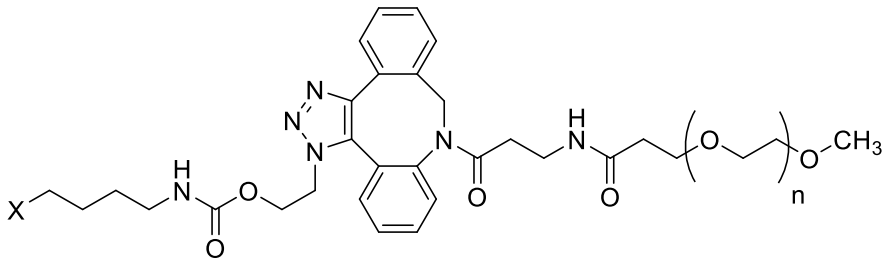
En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el

conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, W es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG metoxi es ramificado.

[0053] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



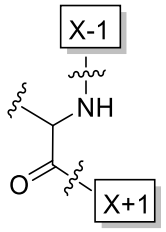
fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  ;

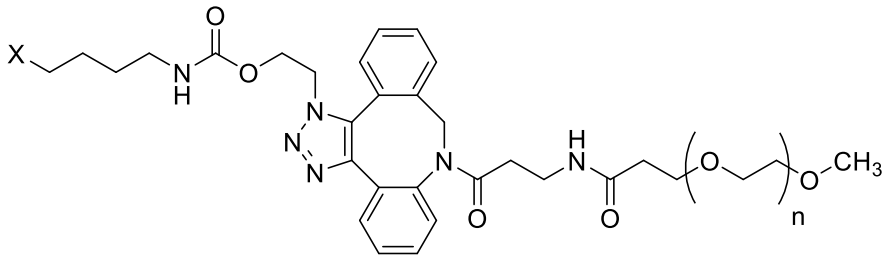
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

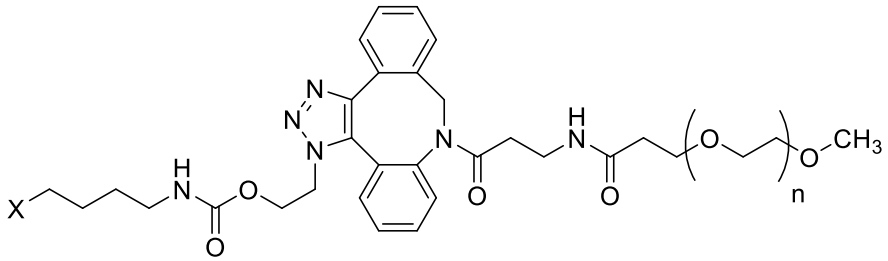
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de L25, E53 y N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S18. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es L25. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 1 E46. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 1 E53. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 1 N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S83. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de

aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0054] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



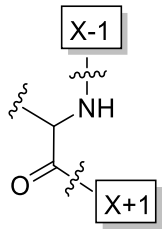
fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  ;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

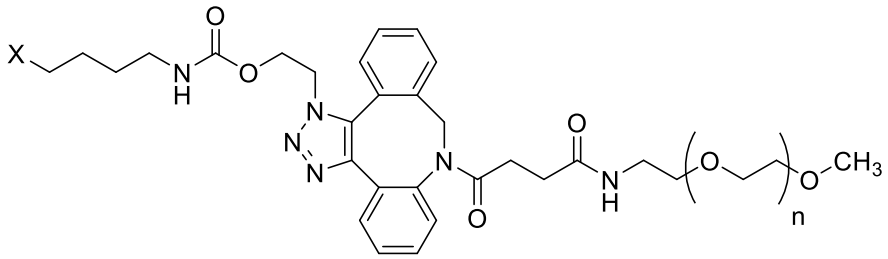
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que

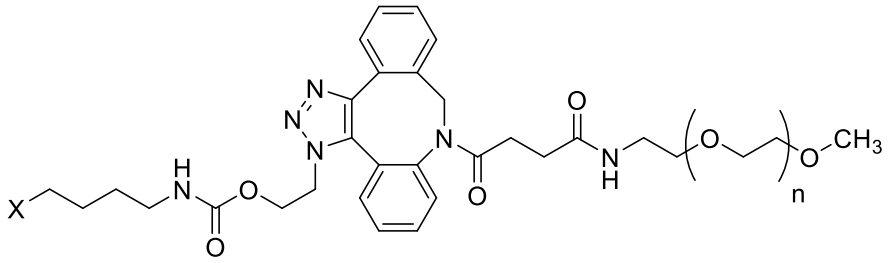
comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de L26, E54 y N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S19. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es L26. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E47. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E54. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S84. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0055] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado

de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):

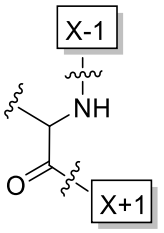


fórmula (VIII);



fórmula (IX);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y X tiene la estructura:  ;

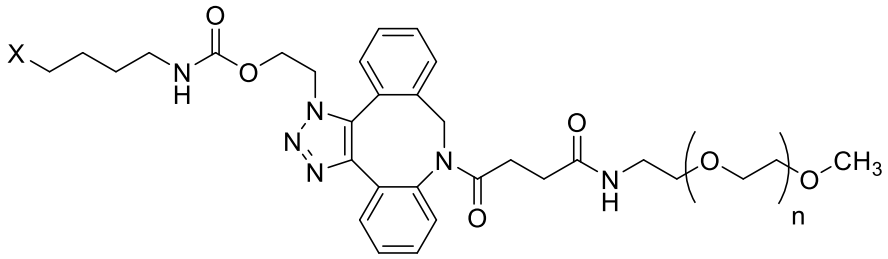
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

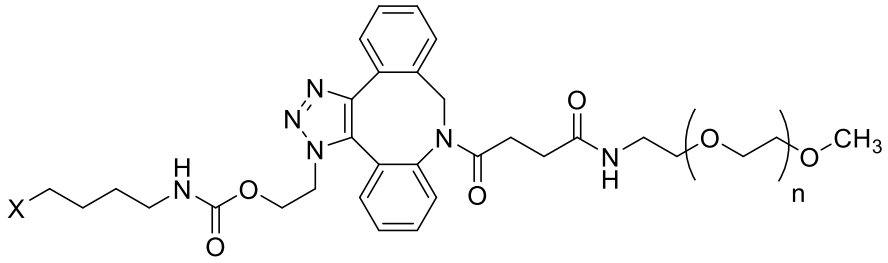
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de L25, E53 y N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S18. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15

que comprende la SEQ ID NO: 1 es L25. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E46. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E53. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S83. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0056] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):



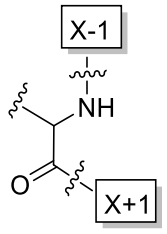
fórmula (VIII);



fórmula (IX);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  ;

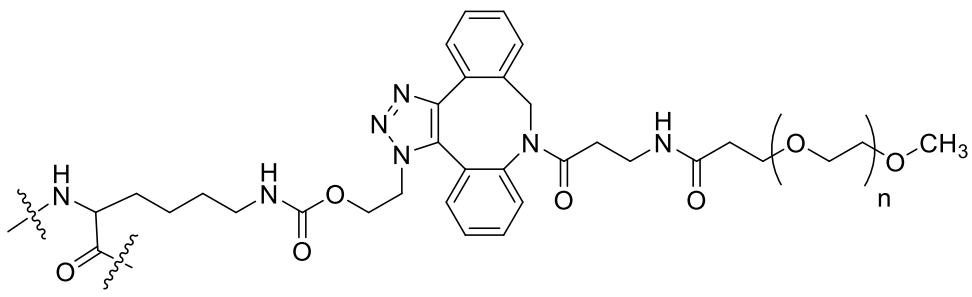
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

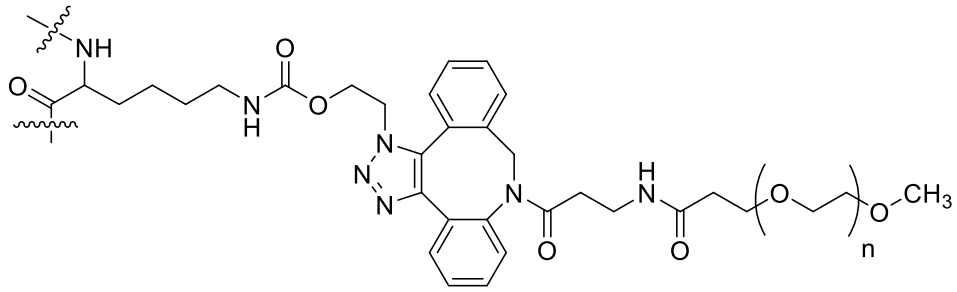
En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de L26, E54 y N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S19. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es L26. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX) en la secuencia de

aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E47. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E54. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S84. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0057] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI):



fórmula (X)



fórmula (XI)

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes con residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 que no están reemplazados. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

[0058] En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es racémica, está enriquecida en (R), está enriquecida en (S), es sustancialmente (R), es sustancialmente (S), es (R) o es (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es racémica. En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) está enriquecida en (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) está enriquecida en (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es sustancialmente (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es sustancialmente (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (X) y la fórmula (XI) es (S).

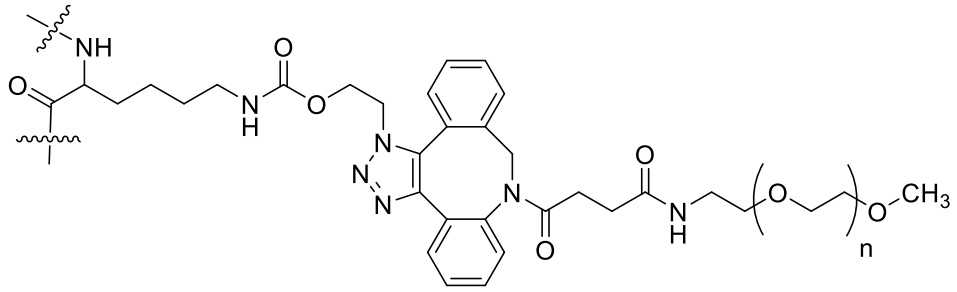
[0059] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de L25, E53 y N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos

del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S18. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es L25. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E46. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E53. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S83. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

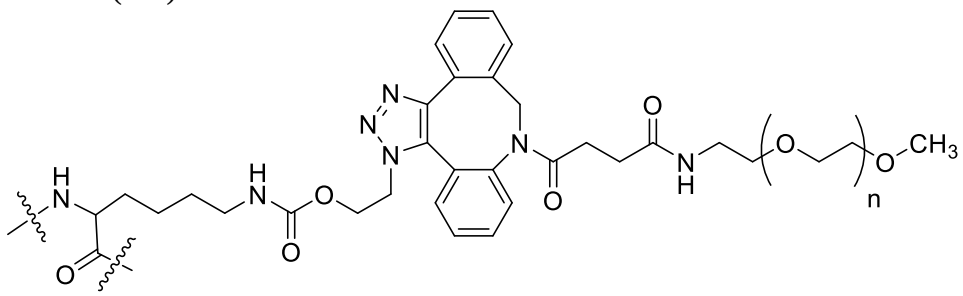
[0060] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de L26, E54 y N78. En algunas formas de realización, la posición de la

estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S19. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es L26. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E47. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E54. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (X) o (XI) o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S84. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0061] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII):



fórmula (XII)



fórmula (XIII)

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes con residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 que no están reemplazados. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

[0062] En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es racémica, está enriquecida en (R), está enriquecida en (S), es sustancialmente (R), es sustancialmente (S), es (R) o es (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es racémica. En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) está enriquecida en (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) está enriquecida en (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es sustancialmente (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es sustancialmente (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XII) y la fórmula (XIII) es (S).

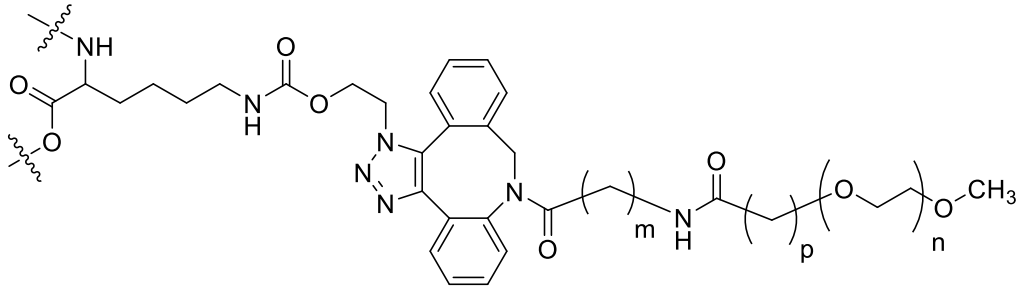
[0063] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15

que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de L25, E53 y N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S18. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es L25. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E46. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es E53. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es N77. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 es S83. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

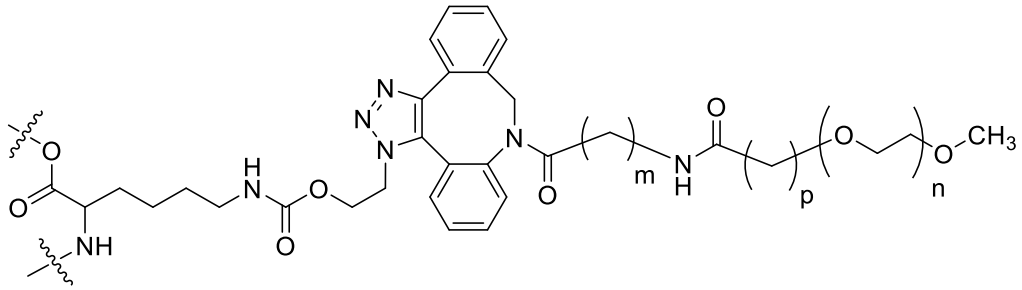
[0064] En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de L26, E54 y N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S19. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es L26. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E47. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es E54. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es N78. En algunas formas de realización, la posición de la estructura de la fórmula (XII) o (XIII) o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 es S84. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización descritas en la presente, n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 795. En algunas formas de realización, n es de

aproximadamente 909. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1022. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 1136.

[0065] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV):



fórmula (XIV)



fórmula (XV)

en donde:

m es un número entero de 0 a 20;

p es un número entero de 0 a 20;

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes con residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 que no están reemplazados. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde m, p, n y el significado de la línea ondulada son como se describieron con anterioridad. En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde m, p, n y el significado de la línea ondulada son como se describieron con anterioridad.

[0066] En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es racémica, está enriquecida en (R), está enriquecida en (S), es sustancialmente (R), es sustancialmente (S), es (R) o es (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es racémica. En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) está enriquecida en (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) está enriquecida en (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es sustancialmente (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es sustancialmente (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XIV) y la fórmula (XV) es (S).

[0067] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) va de 0 a 20 o de 1 a 18 o de 1 a 16 o de 1 a 14 o de 1 a 12 o de 1 a 10 o de 1 a 9 o de 1 a 8 o de 1 a 7 o de 1 a 6 o de 1 a 5 o de 1 a 4 o de 1 a 3 o de 1 a 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 7. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 9. En algunas formas

de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 18. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 20.

[0068] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) va de 1 a 20 o de 1 a 18 o de 1 a 16 o de 1 a 14 o de 1 a 12 o de 1 a 10 o de 1 a 9 o de 1 a 8 o de 1 a 7 o de 1 a 6 o de 1 a 5 o de 1 a 4 o de 1 a 3 o de 1 a 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 7. En algunas formas de realización de un

conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 18. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, p en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es 20.

[0069] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) está en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 4600 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 4000 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 3000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 125 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1850 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1650 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1400 o de aproximadamente 100 a

aproximadamente 1300 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575.

[0070] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es un número entero de

2 a 6, p es un número entero de 2 a 6 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es un número entero de 2 a 4, p es un número entero de 2 a 4 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 1, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 3, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 4, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 5, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 6, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 7, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 8, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569,

680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 9, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 10, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 11, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 11, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137.

[0071] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0072] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, cuando el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 1, la posición de la estructura de la fórmula (XIV) y (XV) o una mezcla de la fórmula (XIV) y (XV) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. También se describen en el presente documento los conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S18, L25 y E46. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la

fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de E53, N77 y S83. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S18. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L25. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E46. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E53. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N77. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S83. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

[0073] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, cuando el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 3, la posición de la estructura de la fórmula (XIV) y (XV) o una mezcla de la fórmula (XIV) y (XV) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S19, L26, E47. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula

(XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de E54, N78 y S84. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S19. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L26. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E47. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E54. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N78. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S84. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XV) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

[0074] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 1 que está reemplazado se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83, en donde n es un número entero de 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de

aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0075] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO:

3 que está reemplazado se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84 y en donde n es un número entero de 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0076] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG esté en el rango de aproximadamente 1.000 Daltons aproximadamente 200.000 Daltons o de aproximadamente 2.000 Daltons a aproximadamente 150.000 Daltons o de aproximadamente 3.000 Daltons a aproximadamente 125.000 Daltons o de aproximadamente 4.000 Daltons a aproximadamente 100.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 100.000 Daltons o de aproximadamente 6.000 Daltons a aproximadamente 90.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 80.000 Daltons o de aproximadamente 8.000 Daltons a aproximadamente 70.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 70.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 65.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 60.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 6.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.500 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.500 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 9.500 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.500 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente

20.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons. Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG sea de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 100.000 Daltons, aproximadamente 125.000 Daltons, aproximadamente 150.000 Daltons, aproximadamente 175.000 Daltons o aproximadamente 200.000 Daltons. Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG sea de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons o aproximadamente 50.000 Daltons.

[0077] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es L25 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula

(XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0078] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es L25 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0079] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es L25 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0080] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es E53 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente

682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0081] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es E53 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0082] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es N77 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0083] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo

de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es N77 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0084] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es L26 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0085] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es L26 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0086] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es E54 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

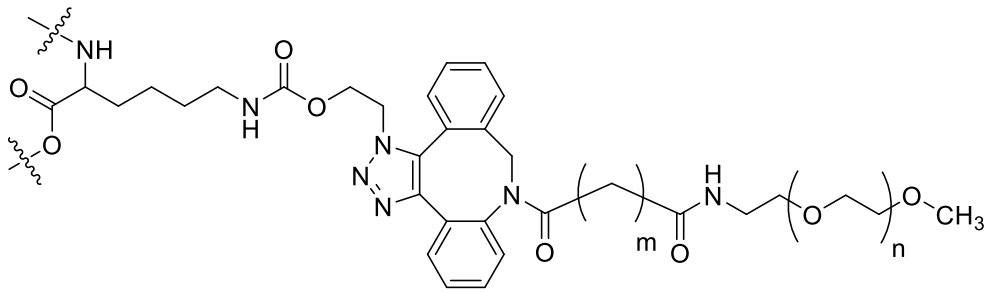
[0087] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es E54 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0088] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es N78 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula

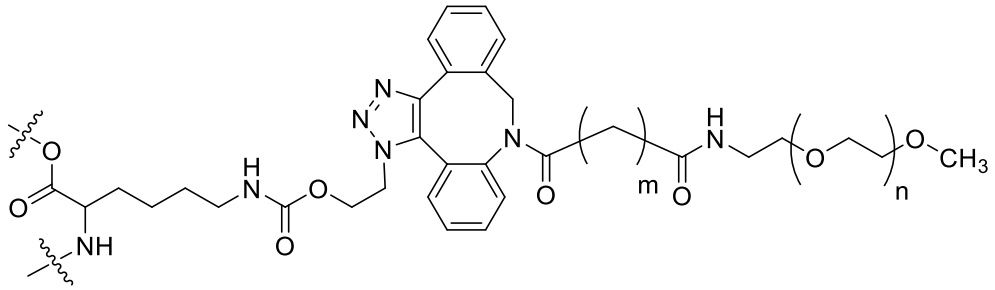
(XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0089] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XIV) o (XV) o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es N78 y en donde m es un número entero de 1 a 6, p es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0090] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII):



fórmula (XVI)



fórmula (XVII)

en donde:

m es un número entero de 0 a 20;

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes con residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 que no están reemplazados. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde m, p, n y el significado de la línea ondulada son como se describieron con anterioridad. En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde m, p, n y el significado de la línea ondulada son como se describieron con anterioridad.

[0091] En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es racémica, está enriquecida en (R), está enriquecida en (S), es sustancialmente (R), es sustancialmente (S), es (R) o es (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es racémica. En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) está enriquecida en (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) está enriquecida en (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es sustancialmente (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es sustancialmente (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica del centro quiral dentro de la fórmula (XVI) y la fórmula (XVII) es (S).

[0092] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) va de 1 a 20 o de 1 a 18 o de 1 a 16 o de 1 a 14 o de 1 a 12 o de 1 a 10 o de 1 a 9 o de 1 a 8 o de 1 a 7 o de 1 a 6 o de 1 a 5 o de 1 a 4 o de 1 a 3 o de 1 a 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15

descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 7. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 18. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, m en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es 20.

[0093] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) está en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 4600 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 4000 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 3000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 125 a aproximadamente 2900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1850 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1650 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1400 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1300 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a

aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575.

[0094] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es un número entero de 2 a 6 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es un número entero de 2 a 4 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 1 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 3 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 4 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 5 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341,

454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 6 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 7 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 8 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 9 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 10 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 11 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 12 y n es un número entero seleccionado de 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136 y 1137.

[0095] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819,

1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0096] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la posición de la estructura de la fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de la fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la posición de la estructura de la fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de la fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 de SEQ ID NO: 1 se selecciona de S18, L25 y E46. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de E53, N77 y S83. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S18. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L25. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E46. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E53. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N77. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S83. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XVII) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XVII) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15

descrito en el presente documento, la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la fórmula (XVII) que comprenden la cantidad total del conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

[0097] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 1 que está reemplazado se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83 y en donde n es un número entero de 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente

690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0098] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 1 que está reemplazado se selecciona de L25 y en donde n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137 y 1249.

[0099] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado se selecciona de L25 y en donde n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0100] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 1 que está reemplazado es L25 y en donde n es un número entero de aproximadamente 450 a

aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, n en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII) es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0101] En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento, la posición de la estructura de la fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de la fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de K95, L26, E47. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de E54, N78, S84. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es K95. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L26. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E47. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E54. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N78. También se describen en el presente documento conjugados de IL–15, en donde la posición de la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S84.

[0102] Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG esté en el rango de aproximadamente 1.000 Daltons aproximadamente 200.000 Daltons o de aproximadamente 2.000 Daltons a aproximadamente 150.000 Daltons o de aproximadamente 3.000 Daltons a aproximadamente 125.000 Daltons o de aproximadamente 4.000 Daltons a aproximadamente 100.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 100.000 Daltons o de aproximadamente 6.000 Daltons a aproximadamente 90.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 80.000 Daltons o de aproximadamente 8.000 Daltons a aproximadamente 70.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 70.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 65.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 60.000 Daltons o de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 6.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 7.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.500 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 8.500 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 9.500 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 9.500 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 15.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons o de

aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 50.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 45.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 35.000 Daltons o de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons. Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG sea de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 100.000 Daltons, aproximadamente 125.000 Daltons, aproximadamente 150.000 Daltons, aproximadamente 175.000 Daltons o aproximadamente 200.000 Daltons. Se describen en la presente conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un número entero de modo tal que el peso molecular del resto de PEG sea de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons o aproximadamente 50.000 Daltons.

[0103] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 3 que es L26, m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero

seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137 y 1249.

[0104] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es L26 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0105] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es L26 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0106] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 3 que es E54, m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente

909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137 y 1249.

[0107] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es E54 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0108] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es E54 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0109] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 3 que es N78, m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente

450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137 y 1249.

[0110] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es N78 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910.

[0111] En algunas formas de realización descritas en la presente son conjugados de IL–15 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (XVI) o (XVII) o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde el residuo de aminoácido en SEQ ID NO: 3 que está reemplazado es N78 y en donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento en los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII), m es 2 y n es un número entero seleccionado de 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909 y 910. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 550 a aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 681. En algunas formas de realización, n es de aproximadamente 909.

[0112] Se describen en la presente métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, el

cáncer es un cáncer de tumor sólido. En algunas formas de realización, el cáncer de tumor sólido es cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata. En algunas formas de realización, el cáncer es una malignidad hematológica. En algunas formas de realización, la malignidad hematológica es leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítica pequeña (SLL), linfoma folicular (FL), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado no Burkitt, linfoma de células B de mediastino primario (PMBL), linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico B precursor, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B grandes de mediastino (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma efusivo primario o granulomatosis linfomatoide. En algunas formas de realización, el cáncer en el sujeto se selecciona de carcinoma de células renales (RCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), linfoma clásico de Hodgkin (cHL), linfoma de células B grandes de mediastino primario (PMBCL), carcinoma urotelial, cáncer inestable microsatelital, cáncer estable microsatelital, cáncer gástrico, cáncer cervical, carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma de células de Merkel (MCC), melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer esofágico, glioblastoma, mesotelioma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, tumores de carga mutacional moderada a baja, carcinoma de células escamosas cutáneas (CSCC), cáncer de piel de células escamosas (SCSC), tumores de PD–L1 de baja o ninguna expresión, tumores diseminados sistémicamente al hígado y SNC más allá de su sitio originante anatómico primario y linfoma de células B grandes difuso. En algunas formas de realización, el cáncer en el sujeto se selecciona de carcinoma de células renales (RCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma urotelial y melanoma. En algunas formas de realización, el cáncer en el sujeto es linfoma no Hodgkin (NHL). En algunas formas de realización el cáncer en el sujeto es mieloma múltiple.

[0113] En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete

semanas o una vez cada ocho semanas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, once cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita once cada dos semanas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada tres semanas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada cuatro semanas.

[0114] En algunas formas de realización, la cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita de tratamiento, pero, sin embargo, se determina rutinariamente de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares alrededor del caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se trata. En algunos casos, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis simple o como dosis divididas administradas de modo simultáneo (o en un período de tiempo breve) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0115] En algunas formas de realización, los métodos incluyen la dosificación de un conjugado de IL–15 a un sujeto que lo necesita en una dosis en el rango de 1 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 2 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 4 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 6 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 8 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 10 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 12 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto¸ o de aproximadamente 14 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de

aproximadamente 16 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 18 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 20 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 22 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 24 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 26 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 28 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 32 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 34 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 36 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto¸ o de aproximadamente 40 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 45 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto¸ o de aproximadamente 50 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 55 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto¸ o de aproximadamente 60 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 65 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 70 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de

aproximadamente 75 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 80 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto¸ o de aproximadamente 85 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 90 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 95 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 100 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 110 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 120 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 130 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 140 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 150 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 160 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 170 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 180 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o de aproximadamente 190 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto a aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto. Los rangos anteriores son meramente sugestivos, cuando el número de variables respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosis se alteran según un número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o la condición por tratar, el modo

de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o la condición en tratamiento y el juicio del médico tratante. En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero sin limitación, la determinación de LD50 (la dosis letal al 50% de la población) y ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD50 y ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales se usan en la formulación de un rango de dosis para usar en seres humanos. La dosis de tales compuestos está preferentemente dentro de un rango de concentraciones en circulación que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosis varía dentro de este rango según la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada.

[0116] En algunas formas de realización, los métodos incluyen la dosificación de un conjugado de IL–15 a un sujeto que lo necesita en una dosis de aproximadamente 1 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o aproximadamente 2 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 4 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 6 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 8 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 10 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 12 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 14 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 16 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 18 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 20 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 22 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 24 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 26 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 28 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 30 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 32 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 34 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 36 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 38 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto,

aproximadamente 40 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 42 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 44 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 46 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 48 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 50 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 55 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 60 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 65 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 70 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 75 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 80 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 85 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 90 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 95 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 100 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 110 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 120 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 130 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 140 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 150 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 160 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 170 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 180 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto, aproximadamente 190 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto o aproximadamente 200 µg del conjugado de IL–15 per kg del peso corporal del sujeto. Las cantidades anteriores son meramente sugestivas, cuando el número de variables respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosis se alteran según un número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o la condición por tratar, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o la condición en tratamiento y el juicio del médico tratante. En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales,

incluyendo, pero sin limitación, la determinación de LD50 (la dosis letal al 50% de la población) y ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD50 y ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales se usan en la formulación de un rango de dosis para usar en seres humanos. La dosis de tales compuestos está preferentemente dentro de un rango de concentraciones en circulación que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosis varía dentro de este rango según la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada.

[0117] Una vez que se produjo la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento de ser necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración o ambas se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel al que se retiene la enfermedad, trastorno o condición mejorados.

[0118] En algunas formas de realización, la cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita de tratamiento, pero, sin embargo, se determina rutinariamente de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares alrededor del caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se trata. En algunos casos, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis simple o como dosis divididas administradas de modo simultáneo (o en un período de tiempo breve) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0119] Se describen en la presente métodos de expansión de las poblaciones de células T efectoras (Teff), células T de memoria (Tmem) y células Natural Killer (NK), que comprenden: (a) poner en contacto una célula con un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento; y (b) hacer interactuar IL–15 con las subunidades IL–15Rβ e IL–15Rγ para formar un complejo de IL–15/IL–15Rβγ, en donde el conjugado de IL–15 tiene una menor afinidad con la subunidad IL–15Rα y en donde el complejo de IL–15/IL–15Rβγ estimula la expansión de células Teff, Tmem y NK. En algunas formas de realización, la célula es una célula eucariota. En algunas formas de realización, la célula es una célula de mamífero. En algunas formas de realización, la célula es una célula de humano.

[0120] Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0121] Varios aspectos de la divulgación se establecen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece formas de realización ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación y los dibujos adjuntos de los cuales

[0122] Figs. 1A y 1B muestran la respuesta a la dosis para la señalización de STAT5 (EC50) en sangre completa de mono cynomolgus tratada con IL–15 nativa o los conjugados de IL–15 del Ejemplo 2. La FIG. 1A muestra la respuesta a la dosis en las células T CD8+. HIGO. 1B muestra la respuesta a la dosis en células NK. (IL–15 nativo = triángulos cerrados; IL–15_N78 [AzK_PEG30] = círculos cerrados; IL–15_L26 [AzK_PEG30] = diamantes cerrados; IL–15_E54 [AzK_PEG30] = cuadrados cerrados).

[0123] La Fig. 2 ilustra las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para los ratones de los Grupos 2, 3 y 4 a los que se les administró el compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en el Ejemplo 3 (Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0124] La Fig. 3 ilustra el % de pSTAT5 en la población de células NK en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo = círculos abiertos); Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0125] La Fig. 4 ilustra el % de pSTAT5 en la población de células T CD8 en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos); Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0126] La Fig. 5 ilustra el % de pSTAT5 en poblaciones de células Treg en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] de acuerdo con el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0127] La Fig. 6 ilustra el % de Ki67 en la población de células NK en ratones después de la administración del compuesto de ensayo IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0128] La Fig. 7 ilustra el % de Ki67 en la población de células T CD8 en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0129] La Fig. 8 ilustra el % de Ki67 en la población de células Treg en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0130] La Fig. 9 ilustra el % de expansión de células NK frente a los días posteriores a la dosis en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (1 mg/kg dosis) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0131] La Fig. 10 ilustra el % de expansión de células T CD8 de memoria frente a los días posteriores a la dosis en ratones después de la administración del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] según el Ejemplo 3 (Grupo 1 (vehículo) = círculos abiertos; Grupo 4 (1 mg/kg dosis) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados).

[0132] Las Fig. 11A–11B muestran gráficos de citometría de flujo que muestran la población de células NK (excluidas de todas las células periféricas) 5 días después de la dosis de vehículo (Fig. 11A) y 1 mg/kg del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en C57BL/6 ratones (Fig. 11B) según el Ejemplo 3.

[0133] Las Fig. 12A–12B muestran gráficos de citometría de flujo que muestran la población de T CD8+ de memoria (excluida de las células T CD3 +) 5 días después de la dosis de vehículo (Fig. 12A) y 1 mg/kg del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en Ratones C57BL/6 (Fig. 12B) según el Ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0134] El cáncer es un grupo complejo de enfermedades que implican un crecimiento celular anormal con el potencial de invadir o diseminarse a otras partes del cuerpo. Las terapias contra el cáncer, como la radiación y la quimioterapia, que se dirigen a los impulsores y vías del cáncer pueden tener éxito. En algunos casos, las células cancerosas pueden adaptarse a estas terapias, lo que limita la eficacia de dichas terapias. La inmunoterapia, a diferencia de la cirugía, la quimioterapia o la radiación, estimula al sistema inmunológico a reconocer y destruir las células tumorales.

[0135] Se usan varias citoquinas en inmunoterapia por su capacidad para desencadenar una respuesta inmune. Sin embargo, las inmunoterapias actuales que utilizan citoquinas dan como resultado varios efectos adversos que incluyen toxicidad y proliferación celular descontrolada. En el presente documento se proporcionan citoquinas modificadas o conjugados de citoquinas para uso en el tratamiento del cáncer con capacidad para estimular o expandir poblaciones específicas de linfocitos T y NK dando como resultado un tratamiento mejorado y una reducción de los eventos adversos.

[0136] Las citoquinas comprenden una familia de proteínas de señalización celular tales como quimiocinas, interferones, interleuquinas, linfocinas y factores de necrosis tumoral. Las citoquinas son producidas por células inmunes como macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y diferentes células del estroma. En algunos casos, las citoquinas modulan el equilibrio entre las respuestas inmunitarias humoral y celular.

[0137] Las interleuquinas son proteínas de señalización que modulan el desarrollo y la diferenciación de linfocitos T y B y células hematopoyéticas. Las interleuquinas son producidas por linfocitos T CD4 auxiliares, monocitos, macrófagos y células endoteliales. En algunos casos, hay alrededor de 15 interleuquinas, interleuquinas 1–13, interleuquina 15 e interleuquina 17.

[0138] La interleuquina–15 (IL–15) es una citoquina pleiotrópica cuya estructura es una glicoproteína de 14–15 kDa. La transcripción, traducción y secreción de IL–15 están reguladas a través de múltiples mecanismos complejos. Las proteínas del receptor α de IL–15 e IL–15 (IL–15R α, CD215) se coexpresan predominantemente por monocitos activados y células dendríticas (DC). La transcripción del heterodímero IL–15/IL–15Rα ocurre después de la interacción de monocitos/CD con interferones tipo 1 o tipo 2 (IFN) o ligadura de CD40 o agentes que actúan a través de receptores tipo Toll (TLR) que activan NF–kB. Además, la expresión de la proteína IL–15/IL–15Rα se controla predominantemente en los niveles de traducción y secreción.

[0139] IL–15 envía señales a través de un receptor heterotrimérico que comprende una cadena α única (IL–15R α), una subunidad β compartida (IL–15R β, CD132) con IL–2 (CD122) y una subunidad γ común (CD132; IL–15R γ) compartido con varias citoquinas. IL–15Rα tiene una alta afinidad por IL–15 con una Kd de aproximadamente 10^{-11} M.

[0140] En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para modular las respuestas de las células T y posteriormente para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para simular la proliferación de células T CD4–CD8–, CD4+ CD8+, CD4+ y CD8+ activadas y su diferenciación en subconjuntos definidos de células T efectoras. En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para simular la generación y proliferación de células asesinas naturales (NK). En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para promover el mantenimiento y la supervivencia de las células T CD8 de memoria, las células T CD8 naífs y las células NK. En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para inducir la formación de células T CD8 de memoria. En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 se utiliza para cebar la activación específica de la diana de las células NK. En algunas formas de realización, la señalización de IL–15 no da como resultado la expansión de Treg.

[0141] En el presente documento, en algunas formas de realización, se describen polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 para modular las respuestas de las células T y posteriormente para tratar el cáncer. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una unión reducida con el receptor α de interleuquina 15 (IL–15Rα). En algunas formas de realización, la disminución de la afinidad de unión es relativa a la afinidad de unión entre un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje y el IL–15Rα. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado tiene poco o ningún efecto sobre la interacción del polipéptido de IL–15 modificado con interleuquina 2/receptor de interleuquina 15 βγ (IL–2/IL–15R βγ). En algunas formas de realización, el polipéptido IL–15 modificado comprende una o más modificaciones que tienen poco o ningún efecto sobre la afinidad de unión del polipéptido IL–15 modificado con IL–15R α e IL–15R βγ. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una disminución de la unión con IL–2/IL–15R βγ y la interacción de IL–15R α no se ve afectada.

[0142] En el presente documento se describen polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 con capacidad mejorada para estimular una respuesta antitumoral. En algunas formas de realización, los polipéptidos de IL–15 modificados o los conjugados de IL–15 tienen un perfil de seguridad mejorado. En algunas formas de realización, los polipéptidos

de IL–15 modificados o los conjugados de IL–15 comprenden una pegilación específica de sitio para aumentar la semivida. En algunas formas de realización, la pegilación específica de sitio aumenta la vida media y tiene poco o ningún efecto sobre la actividad biológica. En algunas formas de realización, la señalización de los polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 está sesgada a IL–15R βγ. En algunas formas de realización, los polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 comprenden una pegilación específica de sitio para aumentar la semivida y reducir la toxicidad. En algunas formas de realización, la pegilación específica de sitio da como resultado una menor dosificación de los polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15. En algunas formas de realización, la toxicidad se reduce mediante los polipéptidos de IL–15 modificados o los conjugados de IL–15 que bloquean la interacción de IL–15R α. En algunas formas de realización, la actividad de los polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 se limita al sitio del tumor. En algunas formas de realización, los polipéptidos de IL–15 modificados o conjugados de IL–15 comprenden una pegilación específica de sitio de manera que no se requiere la presentación en trans de IL–15 para la proliferación y función de las células asesinas naturales (NK) y efectoras. En algunas formas de realización, los polipéptidos de IL–15 modificados o los conjugados de IL–15 comprenden una pegilación específica de sitio de manera que se inhibe o prohíbe la eliminación.

Polipéptidos de IL–15 modificados y conjugados de IL–15

[0143] Se describen en el presente documento, en algunas formas de realización, polipéptidos de IL–15 modificados. En algunos casos, la modificación es en un aminoácido natural. En algunos casos, la modificación es en un aminoácido no natural. En algunos casos, se describe en el presente documento un polipéptido de IL–15 aislado y modificado que comprende al menos un aminoácido no natural. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 es un IL–15 de mamífero aislado y purificado, por ejemplo, una proteína de IL–15 humana. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 es una proteína de IL–15 humana. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 comprende aproximadamente el 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, 2 o 3. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 comprende o consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 2. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 comprende o consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 2 o 3.

[0144] En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado es una variante truncada. En algunos casos, la truncación es una deleción N–terminal. En otras instancias, la truncación es una deleción C–terminal. En instancias adicionales, la truncación comprende deleciones tanto

N–terminal como C–terminal. Por ejemplo, la truncación puede ser una deleción de al menos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 o más residuos de ya sea el término N o el término C o ambos términos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 o más residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 2 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 3 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 4 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 5 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 6 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 7 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 8 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 9 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado comprende una deleción N–terminal de al menos o aproximadamente 10 residuos.

[0145] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado es un fragmento funcionalmente activo. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL–15 5–114, 10–114, 15–114, 20–114, 1–110, 5–110, 10–110, 15–110, 20–110, 1–105, 5–105, 10–105, 15–105, 20–105, 1–100, 5–100, 10–100, 15–100 o 20–100, en donde las posiciones del residuo están en referencia a las posiciones en SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL–15 5–114, 10–114, 15–114 o 20–114, en donde las posiciones del residuo están en referencia a las posiciones en SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL–15 1–110, 5–110, 10–110, 15–110 o 20–110, en donde las posiciones del residuo están en referencia a las posiciones en SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL–15 1–105, 5–105, 10–105, 15–105 o 20–105, en donde las posiciones del residuo están en referencia a las posiciones en SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL–15 1–100,

5–100, 10–100, 15–100 o 20–100, en donde las posiciones del residuo están en referencia a las posiciones en SEQ ID NO: 1.

[0146] En algunas formas de realización, el fragmento de IL–15 funcionalmente activo comprende una deleción interna. En algunos casos, la deleción interna comprende una región de bucle. En algunos casos, la deleción interna comprende una deleción de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más residuos.

[0147] En algunas formas de realización, un polipéptido de IL–15 descrito en el presente documento comprende al menos un aminoácido no natural. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, T27, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, A39, K41, L44, L45, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D14, Q17, S18, K41, S51, L52, G55, D56, A57, S58, S75, S76, N77, N79, V80, T81, S83, G84, E92, K94, N95, K97 y E98. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 y N72. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109,

I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 y E93. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de Y26, E46, V49, E53 y L25. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de V3, K10, S29, D30, H32, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N4, S7, K11 y D61. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de L25, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de L25 y E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E46, Y26, V49, E53, T24, N4, K11, N65, L69, S18, H20 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E46, Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E46, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E46 e Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E46. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es L25. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es V49. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N77. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N4, K11, N65, L69, S18, H20 y S83. Una secuencia de aminoácidos de ejemplo para IL–15 se ilustra en la **Tabla 1** de abajo.

Tabla 1

Nombre	**Secuencia**	**SEQ ID NO.**

IL–15 (forma madura)	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	1
IL–15 GenBank: CAA71044.1 (precursor)	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRANWVNVISDLK KIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQ MFINTS	2
Met–IL–15 (forma madura con metionina N–terminal)	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTV ENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS	3
IL–15_S18X	NWVNVISDLKKIEDLIQ**X**MHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	4
IL–15_L25X	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**X**YTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	5
IL–15_E46X	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLL**X**LQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	6
IL–15_E53X	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISL**X**SGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	7
IL–15_N77X	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSS**X**GNVTESGCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	8
IL–15_S83X	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTE**X**GCKECEELEEKNIK EFLQSFVHIVQMFINTS	9
IL–15_S18[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK]**MHIDATLYTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHD TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	10
IL–15_L25[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK]**YTES DVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHD TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	11
IL–15_E46[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLL**[AzK]**LQVISLESGDASIHD	12

	TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	
IL–15_E53[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK]**SGDASIHD TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	13
IL–15_N77[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSS**[AzK]**GNVTESGCKECEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTS	14
IL–15_S83[AzK]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK]**GCKECEELEE KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	15
IL–15_S18[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG]**MHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	16
IL–15_L25[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG]** YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	17
IL–15_E46[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG]**LQVISLESGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	18
IL–15_E53[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG]**SGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	19
IL–15_N77[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSS**[AzK_PEG]**GNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	20
IL–15_S83[AzK_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVH PSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG]**GCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	21
IL–15_S18[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG30]**MHIDA TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	22
IL–15_L25[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG30]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGD ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECE ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	23

IL–15_E46[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG30]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	24
IL–15_E53[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG30]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	25
IL–15_N77[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_PEG30]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	26
IL–15_S83[AzK_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG30]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	27
IL–15_S18[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG40]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	28
IL–15_L25[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG40]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	29
IL–15_E46[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG40]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	30
IL–15_E53[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG40]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	31
IL–15_N77[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_PEG40]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	32
IL–15_S83[AzK_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG40]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	33
IL–15_S18[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	34

IL–15_L25[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_PEG]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	35
IL–15_E46[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	36
IL–15_E53[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	37
IL–15_N77[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	38
IL–15_S83[AzK_L1_PEG]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	39
IL–15_S18[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG30]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	40
IL–15_L25[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_PEG30]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	41
IL–15_E46[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG30]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	42
IL–15_E53[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG30]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	43
IL–15_N77[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG30]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	44
IL–15_S83[AzK_L1_PEG30]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG30]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	45
IL–15_S18[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG40]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	46

IL–15_L25[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_PEG40]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	47
IL–15_E46[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG40]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	48
IL–15_E53[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG40]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	49
IL–15_N77[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG40]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	50
IL–15_S83[AzK_L1_PEG40]	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG40]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	51
IL–15_S19X	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**X**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	52
IL–15_L26X	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**X**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	53
IL–15_E47X	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**X**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	54
IL–15_E54X	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**X**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	55
IL–15_N78X	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**X**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	56
IL–15_S84X	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**X**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	57
IL–15_S19[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	58

IL–15_L26[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	59
IL–15_E47[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	60
IL–15_E54[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	61
IL–15_N78[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	62
IL–15_S84[AzK]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	63
IL–15_S19[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	64
IL–15_L26[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	65
IL–15_E47[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	66
IL–15_E54[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	67
IL–15_N78[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_PEG]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	68
IL–15_S84[AzK_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	69

IL–15_S19[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG30]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	70
IL–15_L26[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG30]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	71
IL–15_E47[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG30]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	72
IL–15_E54[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG30]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	73
IL–15_N78[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_PEG30]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	74
IL–15_S84[AzK_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG30]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	75
IL–15_S19[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_PEG40]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	76
IL–15_L26[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_PEG40]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	77
IL–15_E47[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_PEG40]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	78
IL–15_E54[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_PEG40]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	79
IL–15_N78[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_PEG40]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	80

IL–15_S84[AzK_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_PEG40]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	81
IL–15_S19[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	82
IL–15_L26[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_PEG]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	83
IL–15_E47[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	84
IL–15_E54[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	85
IL–15_N78[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	86
IL–15_S84[AzK_L1_PEG]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG]**GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	87
IL–15_S19[AzK_L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG30]**MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	88
IL–15_L26[AzK_L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_PEG30]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	89
IL–15_E47[AzK_L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG30]**LQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	90
IL–15_E54[AzK_L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG30]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	91
IL–15_N78[AzK_L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG30]**GNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	92

IL–15_S84[AzK_ L1_PEG30]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTV ENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG30]**G CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	93
IL–15_S19[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQ**[AzK_L1_PEG40]**M HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	94
IL–15_L26[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDAT**[AzK_L1_ PEG40]**YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	95
IL–15_E47[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLL**[AzK_L1_PEG40]**LQVISL ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	96
IL–15_E54[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISL**[AzK_L1_PEG4 0]**SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	97
IL–15_N78[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTV ENLIILANNSLSS**[AzK_L1_PEG40]**GNVTESGC KECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	98
IL–15_S84[AzK_ L1_PEG40]	MNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV HPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTV ENLIILANNSLSSNGNVTE**[AzK_L1_PEG40]**G CKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS	99

X = sitio que comprende un aminoácido no natural.

[AzK] = N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina. El compuesto tiene el N.º de registgro de resúmenes químicos 1167421–25–1.

[AzK_PEG] = N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina establemente conjugada con PEG por medio de química click mediada por DBCO, para formar un compuesto que comprende una estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III). Por ejemplo, si se especifica, PEG30 indica una cadena de polietilenglicol lineal con un peso molecular medio de 30 kiloDaltons, cubierta con un grupo metoxi. Por ejemplo, si se especifica, PEG40 indica una cadena de polietilenglicol ramificada con un peso molecular medio de 40 kiloDaltons, cubierta con un grupo metoxi. La relación de regioisómeros generados a partir de la reacción click es de aproximadamente 1:1 o más de 1:1. El término “DBCO” significa un resto químico que comprende un grupo dibenzociclooctina, de modo tal que comprenda el compuesto de mPEG–DBCO ilustrado en

el esquema **1** del Ejemplo 1. Una estructura de ejemplo de un grupo PEG metoxi se ilustra en la estructura de mPEG–DBCO en el esquema **1 y 2 del Ejemplo** 1.

[AzK_L1_PEG] = N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina establemente conjugada con PEG por medio *via* química click mediada por DBCO para formar un compuesto que comprende una estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V). Por ejemplo, si se especifica, PEG30 indica una cadena de polietilenglicol lineal con un peso molecular medio de 30 kiloDaltons, cubierta con un grupo metoxi. La relación de regioisómeros generados a partir de la reacción click es de aproximadamente 1:1 o más de 1:1. El término "DBCO" significa un resto químico que comprenden un grupo dibenzociclooctina, de modo tal que comprenda el compuesto de mPEG–DBCO ilustrado en el esquema **1 o 2** del Ejemplo 1.

En algunos casos, las secuencias en la Tabla **1** comprenden una metionina N–terminal (Met). En algunos casos, las secuencias en la Tabla 1 comprenden una metionina N–terminal, en donde la metionina N–terminal es una N–formil metionina (fMet). En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento comprende una mezcla de péptidos, en donde la mezcla comprende tanto secuencias con como sin residuos de metionina N–terminal. En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento comprende una mezcla de péptidos, en donde la mezcla comprende ambas secuencias con residuos de metionina N–terminal y residuos de N–formilmetionina. En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento comprende una mezcla de péptidos, en donde la mezcla comprende tanto secuencias con como sin N–terminal, residuos de N–formilmetionina.

[0148] En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica proximal al término N. Como se usa en el presente documento, proximal se refiere a un residuo ubicado al menos 1 residuo lejos del residuo N–terminal y hasta aproximadamente 50 residuos lejos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 10, 20, 30, 40 o 50 residuos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 10 residuos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 20 residuos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 30 residuos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 40 residuos del residuo N–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 50 residuos del residuo N–terminal.

[0149] En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural es el residuo N–terminal.

[0150] En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica proximal al término C. Como se usa en el presente documento, proximal se refiere a un residuo ubicado al menos 1 residuo lejos del residuo C–terminal y hasta aproximadamente 50 residuos lejos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 10, 20, 30, 40 o 50 residuos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 10 residuos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 20 residuos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 30 residuos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 40 residuos del residuo C–terminal. En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural se ubica dentro de los primeros 50 residuos del residuo C–terminal.

[0151] En algunos casos, el al menos un aminoácido no natural es el residuo C–terminal.

[0152] En algunas formas de realización, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad o condición proliferativa en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de citoquinas (por ejemplo, un conjugado de IL–15) descrito en el presente documento.

[0153] Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0154] En algunas formas de realización, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad o condición proliferativa en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de citoquinas (por ejemplo, un conjugado de IL–15) descrito en la **Tabla 1**. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 1–99. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 4–99. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 4–9. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 10–15. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 16–21. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 22–27. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NOs.: 28–33. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (I). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (II). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula

(III). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (IV). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (V). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (VI). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (VII). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (VIII). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (IX). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (X). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (XI). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (XII). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende una estructura de la fórmula (XIII). En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 2. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 3. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 4. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 5. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 6. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 7. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 8. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 10. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 12. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 13. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 14. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 15. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15

comprende la SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 30. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 31. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 32. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 33. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 34. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 35. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 36. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 37. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 38. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 39. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 40. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 41. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 42. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 43. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 44. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 45. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 46. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 47. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 48. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 49. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 50. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 51. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15

comprende la SEQ ID NO: 52. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 53. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 54. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 55. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 56. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 57. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 58. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 59. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 60. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 61. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 62. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 63. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 64. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 65. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 66. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 67. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 68. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 69. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 75. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 81. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15

comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende la SEQ ID NO: 99.

[0155] En algunas formas de realización, se describen en la presente conjugados de IL–15 modificados en una posición de aminoácido. En algunos casos, la modificación es en un aminoácido natural. En algunos casos, la modificación es en un aminoácido no natural. En algunos casos, se describe en el presente documento un polipéptido de IL–15 aislado y modificado que comprende al menos un aminoácido no natural. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 comprende aproximadamente el 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOS: 4 a 99.

[0156] En algunos casos, el grupo PEG no se limita a una estructura particular. En algunos casos, el PEG es lineal (por ejemplo, un extremo tapado, por ejemplo, alcoxi PEG o un PEG bifuncional), una arquitectura ramificada o multiarmada (por ejemplo, PEG en horquilla o PEG unido a un núcleo de poliol), una arquitectura dendrítica (o en estrella), cada una con o sin uno o más ligaciones degradables. Más aún, la estructura interna del polímero hidrosoluble se puede organizar en cualquier cantidad de diferentes patrones de repetición y se puede seleccionar del grupo que consiste en homopolímero, copolímero alternante, copolímero aleatorio, copolímero de bloque, tripolímero de bloque, tripolímero aleatorio y tripolímero de bloque.

[0157] PEGs comprenderá típicamente una cantidad de monómeros de (OCH_2CH_2) [o monómeros de (CH_2CH_2O), según cómo se defina el PEG]. Como se usa en el presente documento, el número de unidades de repetición se identifica por el subíndice “n” en “$(OCH_2CH_2)_n$”. De este modo, el valor de (n) típicamente entra dentro de uno o más de los siguientes rangos: de 2 a aproximadamente 3400, de aproximadamente 100 a aproximadamente

2300, de aproximadamente 100 a aproximadamente 2270, de aproximadamente 136 a aproximadamente 2050, de aproximadamente 225 a aproximadamente 1930, de aproximadamente 450 a aproximadamente 1930, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1930, de aproximadamente 568 a aproximadamente 2727, de aproximadamente 660 a aproximadamente 2730, de aproximadamente 795 a aproximadamente 2730, de aproximadamente 795 a aproximadamente 2730, de aproximadamente 909 a aproximadamente 2730 y de aproximadamente 1,200 a aproximadamente 1,900. Para cada polímero dado, en donde se conoce el peso molecular, es posible determinar el número de unidades de repetición (es decir, "n") por división del peso molecular medio en peso total del polímero por peso molecular del monómero de repetición.

[0158] En algunos casos, el PEG es un polímero de extremo tapado, es decir, un polímero que tiene al menos un término tapado con un grupo relativamente inerte, como un grupo alcoxi C_{1-6} inferior o un grupo hidroxilo. Cuando el polímero es PEG, por ejemplo, se puede usar un metoxi–PEG (comúnmente mencionado como mPEG), que es una forma lineal de PEG en donde un término del polímero es un grupo metoxi (—OCH_3), mientras que el otro término es un grupo hidroxilo u otro grupo funcional que se pueden modificar opcionalmente de modo químico.

[0159] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL–15 revelados en la presente es un grupo PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG metoxi. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal o ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100 Daltons a aproximadamente 150.000 Daltons. Los rangos de ejemplo incluyen, por ejemplo, pesos moleculares medio en peso en el rango de más de 5.000 Daltons a aproximadamente 100.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 6.000 Daltons a aproximadamente 90.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 85.000 Daltons, en el rango de más de 10.000 Daltons a aproximadamente 85.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 85.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 53.000 Daltons a aproximadamente 85.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 25.000 Daltons a aproximadamente 120.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 29.000 Daltons a

aproximadamente 120.000 Daltons, en el rango de aproximadamente 35.000 Daltons a aproximadamente 120.000 Daltons y en el rango de aproximadamente 40.000 Daltons a aproximadamente 120.000 Daltons. Los pesos moleculares medio en peso de ejemplo para el grupo PEG incluyen aproximadamente 100 Daltons, aproximadamente 200 Daltons, aproximadamente 300 Daltons, aproximadamente 400 Daltons, aproximadamente 500 Daltons, aproximadamente 600 Daltons, aproximadamente 700 Daltons, aproximadamente 750 Daltons, aproximadamente 800 Daltons, aproximadamente 900 Daltons, aproximadamente 1.000 Daltons, aproximadamente 1.500 Daltons, aproximadamente 2.000 Daltons, aproximadamente 2,200 Daltons, aproximadamente 2.500 Daltons, aproximadamente 3.000 Daltons, aproximadamente 4.000 Daltons, aproximadamente 4,400 Daltons, aproximadamente 4.500 Daltons, aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 5.500 Daltons, aproximadamente 6.000 Daltons, aproximadamente 7.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 8.000 Daltons, aproximadamente 9.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 11.000 Daltons, aproximadamente 12.000 Daltons, aproximadamente 13.000 Daltons, aproximadamente 14.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 22.500 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 55.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 65.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 75.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 95.000 Daltons y aproximadamente 100.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal que tiene un peso molecular medio como se reveló con anterioridad. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG ramificado que tiene un peso molecular medio como se reveló con anterioridad. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular definido ± 10% o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, están incluidos dentro del alcance de la presente revelación los conjugados de IL–15 que comprenden un grupo PEG que tiene a molecular peso de 30,000 Da ± 3000 Da o 30,000 Da ± 4,500 Da o 30,000 Da ± 6,000 Da.

[0160] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 60.000 Daltons.

En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 5.500 Daltons, aproximadamente 6.000 Daltons, aproximadamente 7.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 8.000 Daltons, aproximadamente 9.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 11.000 Daltons, aproximadamente 12.000 Daltons, aproximadamente 13.000 Daltons, aproximadamente 14.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 22.500 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 55.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 65.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 75.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 95.000 Daltons y aproximadamente 100.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons.

[0161] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 5.500 Daltons, aproximadamente 6.000 Daltons, aproximadamente 7.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 8.000 Daltons, aproximadamente 9.000 Daltons, aproximadamente

10.000 Daltons, aproximadamente 11.000 Daltons, aproximadamente 12.000 Daltons, aproximadamente 13.000 Daltons, aproximadamente 14.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 22.500 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 55.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 65.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 75.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 95.000 Daltons y aproximadamente 100.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 20.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 30.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 50.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular definido ± 10% o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, están incluidos dentro del alcance de la presente revelación los conjugados de IL–15 que comprenden un grupo metoxi PEG lineal que

tiene un peso molecular de 30,000 Da ± 3000 Da o 30,000 Da ± 4,500 Da o 30,000 Da ± 6,000 Da.

[0162] En algunas formas de realización, son conjugados de IL–15, en donde n, de estar presente, es un número entero de 100 a aproximadamente 1150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1100 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 750 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 575 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 450 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 275 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 230 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 475 o de aproximadamente 150 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 113 a aproximadamente 340 o de aproximadamente 450 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 454 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 340 a aproximadamente 795 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 568 a aproximadamente 909 o de aproximadamente 227 a aproximadamente 1500 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 2280 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2160 o de aproximadamente 460 a aproximadamente 2050 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1820 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1710 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 225 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1250 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1136 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 1023 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 796 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 682 o de aproximadamente 341 a aproximadamente 568 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 1000 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 950 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 910 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 800 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 690 o de aproximadamente 114 a aproximadamente 575. En algunas formas de realización, son conjugados de IL–15, en donde n, de estar presente, es un número entero seleccionado de 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044,

2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545 y 4546.

[0163] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons a aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 5.500 Daltons, aproximadamente 6.000 Daltons, aproximadamente 7.000 Daltons, aproximadamente 7.500 Daltons, aproximadamente 8.000 Daltons, aproximadamente 9.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 11.000 Daltons, aproximadamente 12.000 Daltons, aproximadamente 13.000 Daltons, aproximadamente 14.000 Daltons, aproximadamente 15.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 22.500 Daltons, aproximadamente 25.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 35.000 Daltons, aproximadamente 40.000 Daltons, aproximadamente 45.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons, aproximadamente 55.000 Daltons, aproximadamente 60.000 Daltons, aproximadamente 65.000 Daltons, aproximadamente 70.000 Daltons, aproximadamente 75.000 Daltons, aproximadamente 80.000 Daltons, aproximadamente 90.000 Daltons, aproximadamente 95.000 Daltons y aproximadamente 100.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000 Daltons, aproximadamente 10.000 Daltons, aproximadamente 20.000 Daltons, aproximadamente 30.000 Daltons, aproximadamente 50.000 Daltons o aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5.000

Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 20.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 30.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 50.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 60.000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprenden los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular definido ± 10% o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, están incluidos dentro del alcance de la presente revelación los conjugados de IL–15 que comprenden un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular de 30,000 Da ± 3000 Da o 30,000 Da ± 4,500 Da o 30,000 Da ± 6,000 Da.

[0164] En algunas formas de realización, los grupos PEG de ejemplo incluyen, pero sin limitación, PEG discreto lineal o ramificado (dPEG) de Quanta Biodesign, Ltd; PEG lineales, ramificados o bifurcados de Nektar Therapeutics; y derivados de PEG en forma de Y de JenKem Technology.

[0165] En algunas formas de realización, te polipéptidos de IL–15 modificados que comprenden al menos un aminoácido no natural, en donde una posición de residuo del al menos un aminoácido no natural está en una posición de residuo que selectivamente reduce la afinidad de unión del polipéptido de IL–15 con el receptor α de interleuquina 15 (IL–15R α). En algunas formas de realización, la reducción en la afinidad de unión es respecto a la afinidad de unión entre un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje y el IL–15Rα. En algunas formas de realización, la unión del polipéptido de IL–15 modificado con IL–15R α no afecta la interacción del polipéptido de IL–15 modificado con interleuquina 2/ interleuquina 15 receptor βγ (IL–2/IL–15R βγ) o mejora la interacción del polipéptido de IL–15 modificado con IL–2/IL–15R βγ. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 y E93, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de Y26, E46, V49, E53 y L25, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de A23, T24, E89 y E93, en donde las

posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D22, L44, Q48 y E90, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es Y26. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E46. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es V49. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E53. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es L25. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado también comprende un PEG. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición de residuo seleccionada de D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 y E93. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado también comprende un PEG para una vida media incrementada. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición de residuo seleccionada de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110, para una vida media incrementada. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición de residuo seleccionada de N71, N72 y N77. En algunos casos, el residuo conjugado con el PEG se muta a un aminoácido natural. En otros casos, el residuo conjugado con el PEG se muta a un aminoácido no natural. En casos adicionales, la mutación en N71, N72 o N77 también mejora una condición de CMC (por ejemplo, rendimiento, pureza, estabilidad, menor agregación y/o mejora del pliegue de proteínas), potencia o una de sus combinaciones.

[0166] En algunos casos, te polipéptidos de IL–15 modificados que comprenden al menos un aminoácido no natural**,** en donde el al menos un aminoácido no natural está en una posición de residuo que selectivamente reduce la afinidad de unión del polipéptido de IL–15 modificado con IL–2/IL–15R β, IL–15Rγ o una de sus combinaciones. En algunas formas de realización, la IL–15 modificada tiene poco o ningún efecto sobre la interacción con IL–15R α. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E28, S29, D30, V31, H32, P33, D61, T62, E64, N65, I68, L69, N72, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, el al menos un aminoácido no natural está en una posición de residuo que selectivamente reduce la afinidad de unión del polipéptido de IL–15 modificado

con IL–2/IL–15R β. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 y N72, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N4, S7, K11 y D61. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D8, E64, N65, I68 y N72. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N1, T62 y L69. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N4. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S7. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es K11. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es D61. En algunas formas de realización, el al menos un aminoácido no natural está en una posición de residuo que selectivamente reduce la afinidad de unión del polipéptido de IL–15 modificado con IL–2/IL–15Rγ. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de V3, K10, S29, D30, H32, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E28, P33, S102 y V104. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de I6 y V31. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es V3. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es K10. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S29. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es D30. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es H32. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es H105. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es Q108. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es M109. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es I111. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N112. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es T113. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S114. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado también comprende a PEG. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición

de residuo seleccionada de N1, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E28, S29, D30, V31, H32, P33, D61, T62, E64, N65, I68, L69, N72, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado también comprende un PEG para una vida media incrementada. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición de residuo seleccionada de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110 para una vida media incrementada. En algunos casos, el PEG se conjuga en una posición de residuo seleccionada de N71, N72 y N77. En algunos casos, el residuo conjugado con el PEG se muta a un aminoácido natural. En otros casos, el residuo conjugado con el PEG se muta a un aminoácido no natural. En casos adicionales, la mutación en N71, N72 o N77 también mejora una condición de CMC (por ejemplo, rendimiento, pureza, estabilidad, menor agregación y/o mejora del pliegue de proteínas), potencia o una de sus combinaciones.

[0167] En algunos casos, te polipéptidos de IL–15 modificados que comprenden al menos un aminoácido no natural, en donde el al menos un aminoácido no natural está en una posición de residuo que no afecta la afinidad de unión del polipéptido de IL–15 modificado con el IL–15R α e IL–15R $\beta\gamma$. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado también comprende un PEG para una vida media incrementada. En algunas formas de realización, la IL–15 modificada comprende un PEG sin cambio en la actividad biológica. En algunas formas de realización, el residuo se modifica para toda la extensión de la vida media. En algunos casos, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de D14, Q17, S18, K41, S51, L52, G55, D56, A57, S58, S75, S76, N77, N79, V80, T81, S83, G84, E92, K94, N95, K97 y E98, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de E13, L15, M19, H20, K36, V37, T38, S54, H60, I67, N71, G78, K86, E87 y Q101, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural

se selecciona de I21, S34, C35, L44, V63, S73, L74, E82, C85, C88, L91, I96, L100 y F110, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N71, N72 y N77, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural se selecciona de N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es D14. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es Q17. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S18. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es K41. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S51. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es L52. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es G55. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es D56. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es A57. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S58. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S75. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S76. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N77. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N79. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es V80. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es T81. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es G84. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E92. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es K94. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es N95. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es K97. En algunas formas de realización, la posición del residuo del al menos un aminoácido no natural es E98. En algunos casos, la mutación en N71, N72 o N77 comprende una mutación a un aminoácido natural. En algunos casos, la mutación en N71, N72 o N77 también mejora una condición de CMC (por ejemplo,

rendimiento, pureza, estabilidad, menor agregación y/o mejora del pliegue de proteínas), potencia o una de sus combinaciones.

[0168] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 que comprende al menos un aminoácido no natural se conjuga también con un resto de conjugación para generar un conjugado de IL–15. En algunos casos, la posición del aminoácido del al menos un aminoácido no natural está en N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, T27, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, A39, K41, L44, L45, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 o S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del aminoácido del al menos un aminoácido no natural está en N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 o S114. En algunos casos, el resto de conjugación está unido con el al menos un aminoácido no natural. En algunos casos, el resto de conjugación está unido con el residuo de aminoácido N–terminal o C–terminal. En algunos casos, el resto de conjugación se liga directamente con el al menos un aminoácido no natural o a terminal residuo. En otras instancias, el resto de conjugación se liga indirectamente con el al menos un aminoácido no natural o un residuo terminal a través de un enlazador descrito *infra*.

[0169] En algunas formas de realización, la menor afinidad del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 con una subunidad α del receptor de IL–15 (IL–15Rα) respecto de un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje es de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 10%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 20%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 40%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 50%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 60%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 80%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de

aproximadamente 90%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 95%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es 100%.

[0170] En algunas formas de realización, la menor afinidad del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 con una subunidad α del receptor de IL–15 (IL–15Rα) respecto de un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje es de aproximadamente 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o more. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 1 vez. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 2 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 4 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 5 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 6 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 8 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 10 veces.

[0171] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 no interactúa con IL–15Rα.

[0172] En algunas formas de realización, la menor afinidad del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 con una subunidad del receptor de IL–2 (IL–2R) respecto de un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje es de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%. En algunas formas de realización, la subunidad de IL–2R es IL–2R βγ. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 10%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 20%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 40%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 50%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 60%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 80%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 90%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 95%. En algunas formas de realización, la menor afinidad es 100%.

[0173] En algunas formas de realización, la menor afinidad del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 con una subunidad del receptor de IL–2 (IL–2R) respecto de un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje es de aproximadamente 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o more. En algunas formas de realización, la subunidad de IL–2R es IL–2R βγ. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 1 vez. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 2 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de

aproximadamente 4 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 5 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 6 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 8 veces. En algunas formas de realización, la menor afinidad es de aproximadamente 10 veces.

[0174] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 no interactúa con IL–2Rα.

[0175] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada. En algunos casos, la vida media mejorada se compara con una vida media de una proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje.

[0176] En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 90 minutos, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 14 días, 21 días, 28 días, 30 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 90 minutos o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 2 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 3 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 4 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 5 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 6 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 10 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 12 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media

mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 18 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 24 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 36 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 48 horas o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 3 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 4 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 5 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 6 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 7 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 10 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 12 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 14 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 21 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 28 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, la vida media mejorada del

polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es al menos 30 días o más larga que la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje.

[0177] En algunos casos, la vida media mejorada del polipéptido de IL–15 o conjugado de IL–15 es de aproximadamente 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 14 días, 21 días, 28 días o 30 dase compara con la vida media de la proteína de IL–15 de tipo salvaje o conjugado de IL–15 de tipo salvaje. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 90 minutos. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 2 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 3 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 4 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 5 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 6 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 7 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 8 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 9 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 10 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 11 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 12 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 18 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 24 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 36 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 48 horas. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo

o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 3 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 4 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 5 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 6 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 7 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 10 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 12 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 14 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 21 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 28 días. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 biológicamente activo o conjugado de IL–15 tiene una vida media mejorada de aproximadamente 30 días.

[0178] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado retiene una potencia de señalización significativa con el complejo de señalización del receptor βγ de interleuquina 15 (IL–15Rβγ). En algunos casos, la potencia de señalización se compara con una potencia de señalización entre un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje e IL–15Rβγ. En algunos casos, una diferencia en potencia de señalización del receptor entre el complejo modificado de IL–15/IL–15Rβγ y el complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje es menor que 1000 veces, menor que 500 veces, menor que 200 veces, menor que 100 veces, menor que 50 veces, menor que 10 veces, menor que 5 veces, menor que 4 veces, menor que 3 veces, menor que 2 veces o menor que 1 vez. En algunos casos, una diferencia en potencia de señalización del receptor entre el complejo modificado de IL–15/IL–15Rβγ y el complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje es mayor que 10 veces, más de 20 veces, más de 30 veces, más de 40 veces, más de 50 veces, más de 100 veces, más de 200 veces, más de 300 veces, más de 400 veces o más de 500 veces. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado es un agonista parcial, por ejemplo, un agonista que activa un receptor (por ejemplo, un complejo de señalización de IL–15βγ) pero tiene solo una eficacia parcial en el receptor respecto de un agonista completo. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado es un agonista

completo, por ejemplo, un agonista que activa un receptor (por ejemplo, un complejo de señalización de IL–15βγ) en una respuesta máxima.

[0179] En algunos casos, la potencia de señalización del receptor se mide por un valor de EC50. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado proporciona un valor de EC50 que es menor que 1000 veces, menor que 500 veces, menor que 200 veces, menor que 100 veces, menor que 50 veces, menor que 10 veces, menor que 5 veces, menor que 4 veces, menor que 3 veces, menor que 2 veces o menor que 1 vez distinto de un valor de EC50 del complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado proporciona un valor de EC50 que es mayor que 10 veces, más de 20 veces, más de 30 veces, más de 40 veces, más de 50 veces, más de 100 veces, más de 200 veces, más de 300 veces, más de 400 veces o más de 500 veces distinto de un valor de EC50 del complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje.

[0180] En algunos casos, la potencia de señalización del receptor se mide por un valor de ED50. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado proporciona un valor de ED50 que es menor que 1000 veces, menor que 500 veces, menor que 200 veces, menor que 100 veces, menor que 50 veces, menor que 10 veces, menor que 5 veces, menor que 4 veces, menor que 3 veces, menor que 2 veces o menor que 1 vez distinto de un valor de EC50 del complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 modificado proporciona un valor de ED50 que es mayor que 10 veces, más de 20 veces, más de 30 veces, más de 40 veces, más de 50 veces, más de 100 veces, más de 200 veces, más de 300 veces, más de 400 veces o más de 500 veces distinto de un valor de EC50 del complejo de IL–15/IL–15Rβγ de tipo salvaje.

[0181] En algunas formas de realización, un polipéptido de IL–15 se modifica (por ejemplo, pegilado) para extender la vida media, mejorar la estabilidad, mejorar el rendimiento de purificación, mejorar la pureza, reducir la agregación, mejorar el pliegue de proteínas o una de sus combinaciones, durante la etapa de química, fabricación y controles (CMC). En algunos casos, el polipéptido de IL–15 se modifica en una posición de aminoácido: N71, N72 o N77, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 se modifica at residuo N77, por ejemplo, por pegilación, para extender la vida media, mejorar la estabilidad, mejorar el rendimiento de purificación, mejorar la pureza, reducir la agregación, mejorar el pliegue de proteínas o una de sus combinaciones, durante la etapa de CMC. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en la posición N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34,

C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 o S114. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en una posición D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 o E93, en donde la modificación altera la interacción con IL–15Rα. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en una posición N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 o N72, en donde la modificación altera la interacción con IL–15Rβ. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en una posición V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 o S114, en donde la modificación altera la interacción con IL–15Rγ. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en una posición E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 o F110, en donde la modificación mejora la extensión de la vida media. En algunos casos, el polipéptido de IL–15 también se modifica en una o más de las posiciones anteriores para alterar la interacción con IL–15Rα, alterar la interacción con IL–15Rβ, alterar la interacción con IL–15Rγ, mejorar la extensión de la vida media o una de sus combinaciones.

Precursores de conjugados de IL–15

[0182] Se revelan en el presente documento precursores de conjugados de IL–15, que comprenden un polipéptido de IL–15 modificado, en donde uno o más aminoácidos han mutado del aminoácido de tipo salvaje. Estos precursores se usan a menudo con los métodos revelados en el presente documento para el tratamiento de enfermedades o condiciones. En algunas formas de realización, un precursor de IL–15 no está conjugado. Estas mutaciones comprenden variadamente adiciones, deleciones o sustituciones. En algunos casos, la adición comprende la inclusión de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos en el término N, el término C o una región interna del polipéptido de IL–15. En casos adicionales, la deleción comprende la remoción de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos del término N, el término C o dentro de una región interna del polipéptido de IL–15.

Aminoácidos naturales y no naturales

[0183] En algunas formas de realización, un residuo de aminoácido revelado en el presente documento (por ejemplo, dentro de un polipéptido de IL–15) se muta a lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina o tirosina antes de unir a (o reaccionar con) un resto de conjugación. Por ejemplo, la cadena lateral de lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina o tirosina se puede unir con un resto de conjugación revelados en el presente documento. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a cisteína, lisina o histidina. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a cisteína. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a lisina. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a histidina. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a tirosina. En algunos casos, el residuo de aminoácido se muta a triptófano. En algunos casos, el residuo de aminoácido se ubica proximal al término N o C, en el término N o C o en una posición de residuo interna. En algunos casos, el residuo de aminoácido es el residuo N– o C–terminal y la mutación es a cisteína o lisina. En algunos casos, el residuo de aminoácido se ubica proximal al residuo N– o C–terminal (por ejemplo, dentro de 50, 40, 30, 20 o 10 residuos del residuo N– o C–terminal) y la mutación es a cisteína o lisina.

[0184] En algunos casos, un residuo de aminoácido se añade al residuo N– o C–terminal, es decir, el polipéptido de IL–15 comprende un residuo de aminoácido adicional en el término N o C y el residuo de aminoácido adicional es cisteína o lisina. En algunos casos, el residuo de aminoácido adicional es cisteína. En algunos casos, el aminoácido adicional se conjuga con un resto de conjugación.

[0185] En algunas formas de realización, un residuo de aminoácido descrito en el presente documento (por ejemplo, dentro de un polipéptido de IL–15) se muta a un aminoácido no natural. En algunas formas de realización, un aminoácido no natural no se conjuga con un resto de conjugación. En algunas formas de realización, un polipéptido de IL–15 revelado en el presente documento comprende un aminoácido no natural, en donde el IL–15 se conjuga con la proteína, en donde el punto de unión no es el aminoácido no natural.

[0186] En algunas formas de realización, un residuo de aminoácido revelado en el presente documento (por ejemplo, dentro de un polipéptido de IL–15) se muta a un aminoácido no natural antes de unir a un resto de conjugación. En algunos casos, la mutación a un aminoácido no natural evita o minimiza una respuesta de autoantígeno del sistema inmune. Como se usa en el presente documento, la expresión “aminoácido no natural” se refiere a un aminoácido distinto de los 20 aminoácidos que se producen naturalmente en proteína. Los ejemplos no limitativos de aminoácidos no naturales incluyen: p–acetil–L–fenilalanina, p–yodo–L–fenilalanina, p–metoxifenilalanina, O–metil–L–tirosina, p–propargiloxifenilalanina, p–

propargil–fenilalanina, L–3–(2–naftil)alanina, 3–metil–fenilalanina, O–4–alil–L–tirosina, 4–propil–L–tirosina, tri–O–acetil–GlcNAcp–serina, L–Dopa, fenilalanina fluorada, isopropil–L–fenilalanina, p–azido–L–fenilalanina, p–acil–L–fenilalanina, p–benzoil–L–fenilalanina, *p*–Boronofenilalanina, *O*–propargiltirosina, L–fosfoserina, fosfonoserina, fosfonotirosina, p–bromofenilalanina, selenocisteína, p–amino–L–fenilalanina, isopropil–L–fenilalanina, N6–[(2–azidoetoxi)carbonil]–L–lisina (AzK), un análogo no natural de un aminoácido de tirosina; un análogo no natural de un aminoácido de glutamina; un análogo no natural de un aminoácido de fenilalanina; un análogo no natural de un aminoácido de serina; un análogo no natural de un aminoácido de treonina; un alquilo, arilo, acilo, azido, ciano, halo, hidrazina, hidrazida, hidroxilo, alquenilo, alquinilo, éter, tiol, sulfonilo, seleno, éster, tioácido, borato, boronato, fosfo, fosfono, fosfina, heterocíclico, enona, imina, aldehído, hidroxilamina, ceto o aminoácido sustituido con amino o una de sus combinaciones; un aminoácido con un reticulador fotoactivable; un aminoácido etiquetado por rotulación; un aminoácido fluorescente; un aminoácido de unión a metal; un aminoácido que contiene metal; un aminoácido radiactivo; un aminoácido fotoenjaulado y/o fotoisomerizable; una biotina o aminoácido que contiene análogo de biotina; un aminoácido que contiene cero; un aminoácido que comprende polietilenglicol o poliéter; un aminoácido sustituido con un átomo pesado; un aminoácido químicamente escindible o fotoescindible; un aminoácido con una cadena lateral alargada; un aminoácido que contiene un grupo tóxico; un aminoácido sustituido con azúcar; un aminoácido que contiene azúcar ligado a carbono; un aminoácido activo redox; un ácido que contiene un hidroxi; un aminotioácido; un aminoácido α, α disustituido; un β–aminoácido; un aminoácido cíclico distinto de prolina o histidina y un aminoácido aromático distinto de fenilalanina, tirosina o triptófano.

[0187] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural comprende un grupo reactivo selectivo, o un grupo reactivo para el marcaje selectivo de sitio de un polipéptido diana. En algunos casos, la química es una reacción biortogonal (por ejemplo, reacciones biocompatibles y selectivas). En algunos casos, la química es una reacción de formación de alquino–azida triazol catalizada con Cu (I) o “sin cobre”, la ligadura de Staudinger, reacción de Diels–Alder (IEDDA) de demanda inversa de electrones, “clic de foto” química, o un proceso mediado por metales como la metátesis de olefinas y el acoplamiento cruzado de Suzuki–Miyaura o Sonogashira

[0188] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural comprende un grupo fotorreactivo, que reticula, después de irradiar, por ejemplo, con UV.

[0189] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural comprende un aminoácido fotoenjaulado.

[0190] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de aminoácido para–sustituido, meta–sustituido u orto–sustituido.

[0191] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende p–acetil–L–fenilalanina, p–azidometil–L–fenilalanina (pAMF), p–yodo–L–fenilalanina, O–metil–L–tirosina, p–metoxifenilalanina, p–propargiloxifenilalanina, p–propargil–fenilalanina, L–3–(2–naftil)alanina, 3–metil–fenilalanina, O–4–alil–L–tirosina, 4–propil–L–tirosina, tri–O–acetil–GlcNAcp–serina, L–Dopa, fenilalanina fluorada, isopropil–L–fenilalanina, p–azido–L–fenilalanina, p–acil–L–fenilalanina, p–benzoil–L–fenilalanina, L–fosfoserina, fosfonoserina, fosfonotirosina, p–bromofenilalanina, p–amino–L–fenilalanina o isopropil–L–fenilalanina.

[0192] En algunos casos, el aminoácido no natural es 3–aminotirosina, 3–nitrotirosina, 3,4–dihidroxi–fenilalanina o 3–yodotirosina.

[0193] En algunos casos, el aminoácido no natural es fenilselenocisteína.

[0194] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de fenilalanina que contiene benzofenona, cetona, yoduro, metoxi, acetilo, benzoílo o azida.

[0195] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina que contiene una benzofenona, cetona, yoduro, metoxi, acetilo, benzoílo o azida.

[0196] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende una cadena lateral aromática.

[0197] En algunos casos, el aminoácido no natural no comprende una cadena lateral aromática.

[0198] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo azido.

[0199] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo aceptor de Michael. En algunos casos, los grupos aceptores de Michael comprenden un resto insaturado capaz de formar un enlace covalente a través de una reacción de 1,2–adición. En algunos casos, grupos aceptores de Michael comprenden alquenos o alquinos deficientes en electrones. En algunos casos, grupos aceptores de Michael incluyen pero sin limitación alfa,beta insaturados: cetonas, aldehídos, sulfóxidos, sulfonas, nitrilos, iminas o compuestos aromáticos.

[0200] En algunos casos, el aminoácido no natural es dehidroalanina.

[0201] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo aldehído o cetona.

[0202] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina que comprende un grupo aldehído o cetona.

[0203] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina que comprenden uno o más átomos de O, N, Se o S en la posición beta, gamma o delta. En algunos casos, el

aminoácido no natural es un derivado de lisina que comprende átomos de O, N, Se o S en la posición gamma.

[0204] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina en donde el átomo épsilon N está reemplazado con un átomo de oxígeno.

[0205] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina que no es lisina modificada postraduccional no natural.

[0206] En algunos casos, el aminoácido no natural es un aminoácido que comprenden una cadena lateral, en donde el sexto átomo desde la posición alfa comprende un grupo carbonilo. En algunos casos, el aminoácido no natural es un aminoácido que comprende una cadena lateral, en donde el sexto átomo desde la posición alfa comprende un grupo carbonilo y el quinto átomo desde la posición alfa es un nitrógeno. En algunos casos, el aminoácido no natural es un aminoácido que comprende una cadena lateral, en donde el séptimo átomo desde la posición alfa es un átomo de oxígeno.

[0207] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de serina que comprende selenio. En algunos casos, el aminoácido no natural es selenoserina (ácido 2–amino–3–hidroselenopropanoico). En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–3–((2–((3–(benciloxi)–3–oxopropil)amino)etil)selanil)propanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–3–(fenilselanil)propanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural comprende selenio, en donde la oxidación del selenio resulta en la formación de un aminoácido no natural que comprenden un alqueno.

[0208] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo ciclooctinilo.

[0209] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo transciclooctenilo.

[0210] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo norbornenilo.

[0211] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo ciclopropenilo.

[0212] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo diazirina.

[0213] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un grupo tetrazina.

[0214] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina, en donde el nitrógeno de cadena lateral se carbamila. En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina, en donde el nitrógeno de cadena lateral se acila. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(*ter*–butoxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(ter–butoxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–Boc–N6–metillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–acetillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es pirrolisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es

N6–trifluoroacetillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(benciloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(p–yodobenciloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(p–nitrobenciloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–prolillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(ciclopentiloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(ciclopentanecarbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(tetrahidrofuran–2–carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(3–etiniltetrahidrofuran–2–carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((prop–2–in–1–iloxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(2–azidociclopentiloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–[(2–azidoetoxi)carbonil]lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(2–nitrobenciloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–{[(2–ciclooctiniloxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(2–aminobut–3–inoil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–6–((2–aminobut–3–inoil)oxi)hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(aliloxicarbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(butenil–4–oxicarbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(pentenil–5–oxicarbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((but–3–in–1–iloxi)carbonil)–lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((pent–4–in–1–iloxi)carbonil)–lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(tiazolidin–4–carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–8–oxononanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–8–oxooctanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(2–oxoacetil)lisina.

[0215] En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–propionillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–butirillisina, En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(but–2–enoil)lisina, En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((biciclo[2.2.1]hept–5–en–2–iloxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((spiro[2.3]hex–1–en–5–ilmetoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–(((4–(1–(trifluorometil)cicloprop–2–en–1–il)bencil)oxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((biciclo[2.2.1]hept–5–en–2–ilmetoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es cisteinillisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((1–(6–nitrobenzo[d][1,3]dioxol–5–

il)etoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((2–(3–metil–3H–diazirin–3–il)etoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((3–(3–metil–3H–diazirin–3–il)propoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((meta nitrobeniloxi)N6–metilcarbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((biciclo[6.1.0]non–4–in–9–ilmetoxi)carbonil)–lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6–((ciclohept–3–en–1–iloxi)carbonil)–L–lisina.

[0216] En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2–amino–3–(((((benciloxi)carbonil)amino)metil)selanil)propanoico.

[0217] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un codón de parada ámbar, ópalo u ocre reutilizado.

[0218] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un codón de 4 bases.

[0219] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un codón con sentido común reutilizado o codón con sentido raro reutilizado.

[0220] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un codón sintético que comprende un ácido nucleico no natural.

[0221] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en el IL–15 por un par de sintetasa/tARN ortogonal modificado. Estos pares ortogonales comprenden una sintetasa no natural que es capaz de cargar el tARN no natural con el aminoácido no natural, mientras minimiza la carga de a) otros aminoácidos endógenos en el tARN no natural y b) aminoácidos no naturales en otros tARN endógenos. Estos pares ortogonales comprenden tARNs que son capaces de ser cargados por la sintetasa no natural, mientras evitan ser cargados con otros aminoácidos endógenos por sintetasas endógenas. En algunas formas de realización, estos pares se identifican de varios organismos, tales como bacterias, levadura, Archaea o fuentes humanas. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal comprende componentes de un organismo simple. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal comprende componentes de dos diferentes organismos. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal que comprenden componentes que antes de la modificación, promueven la traducción de dos diferentes aminoácidos. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una alanina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una arginina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una asparagina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una ácido aspártico sintetasa

modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una cisteína sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una glutamina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una ácido glutámico sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una histidina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una leuquina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una isoleuquina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una lisina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una metionina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una fenilalanina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una prolina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una serina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una treonina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una triptófano sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una tirosina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una valina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una fosfoserina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN de alanina modificado. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con arginina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con asparagina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con ácido aspártico. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con cisteína. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con glutamina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con ácido glutámico. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con histidina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con leuquina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con isoleuquina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con lisina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con metionina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con fenilalanina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con prolina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con serina. En algunas formas de

realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con treonina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con triptófano. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con tirosina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con valina. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con fosfoserina.

[0222] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un par de aminoacilo (aaRS o RS)–tARN sintetasa–tARN. Los pares de aaRS–tARN de ejemplo incluyen, pero sin limitación, pares de *Metanococcus jannaschii* (*Mj–Tir*) aaRS/tARN, pares de *E. coli* TirRS (*Ec–Tir*)/*B. stearotermofilus* $tARN_{CUA}$, pares de *E. coli* LeuRS (*Ec–Leu*)/*B. stearotermofilus* $tARN_{CUA}$ y pares de pirrolisilo–tARN. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en la citoquina (por ejemplo, el polipéptido de IL) por un par de *Mj–Tir*RS/tARN. Los UAAs de ejemplo que se pueden incorporar por un par de *Mj–Tir*RS/tARN incluyen, pero sin limitación, derivados de fenilalanina para–sustituidos tales como *p*–aminofenilalanina y *p*–metoxifenilalanina; derivados de tirosina meta–sustituidos tales como 3–aminotirosina, 3–nitrotirosina, 3,4–dihidroxifenilalanina y 3–yodotirosina; fenilselenocisteína; *p*–boronofenilalanina; y *o*–nitrobenciltirosina.

[0223] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 bi a *Ec–Tyr/*$tARN_{CUA}$ o a *Ec–Leu*/$tARN_{CUA}$ pair. Exemplari UAAs que se podían incorporar por a *Ec–Tyr/*$tARN_{CUA}$ o a *Ec–Leu*/$tARN_{CUA}$ pair incluyen, pero sin limitación, fenilalanina derivatives containing benzofenone, cetona, yoduro o azida substituents; *O*–propargiltirosina; α–aminocaprilic acid, O–metil tirosina, O–nitrobencil cisteína; y 3–(naftalene–2–ilamino)–2–amino–propanoico acid.

[0224] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en el polipéptido de IL–15 por un par de pirrolisilo–tARN. En algunos casos, el PilRS se obtiene de una archaebacteria, por ejemplo, de una archaebacteria metanogénica. En algunos casos, el PilRS se obtiene de *Metanosarcina barkeri*, *Metanosarcina mazei* o *Metanosarcina acetivorans*. Los UAAs que se pueden incorporar por un par de pirrolisilo–tARN incluyen, pero sin limitación, lisinas sustituidas por amida y carbamato tales como ácido 2–amino–6–((R)–tetrahidrofuran–2–carboxamido)hexanoico, *N*–ε–$_D$–prolil–$_L$–lisina y *N*–ε–ciclopentiloxicarbonil–$_L$–lisina; *N*–ε–Acriloil–$_L$–lisina; *N*–ε–[(1–(6–nitrobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)etoxi)carbonil]–$_L$–lisina; y *N*–ε–(1–metilciclopro–2–enecarboxamido)lisina.

[0225] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en un polipéptido de IL–15 por una sintetasa revelada en los documentos US 9,988,619 y US 9,938,516. Los UAAs de ejemplo que se podían incorporar por tales sintetasas incluyen aminoácidos no naturales de

para–metilazido–L–fenilalanina, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo y otros. En algunas formas de realización, estos UAAs comprenden piridilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofenilo u otro heterociclo. Estos aminoácidos en algunas formas de realización comprenden azidas, tetrazinas u otro grupo químico capaz de conjugarse con un socio de acoplamiento, tales como un resto soluble en agua. En algunas formas de realización, tales sintetasas se expresan y se usan para incorporar UAAs en citoquinas in–vivo. En algunas formas de realización, tales sintetasas se usan para incorporar UAAs en citoquinas usando un sistema de traducción libre de células.

[0226] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en un polipéptido de IL–15 por una sintetasa natural. En algunas formas de realización, un organismo que es auxotrófico para uno o más aminoácidos incorpora un aminoácido no natural en una citoquina. En algunas formas de realización, las sintetasas correspondientes al aminoácido auxotrófico son capaces de cargar el correspondiente ARNt con un aminoácido no natural. En algunas formas de realización, el aminoácido no natural es selenocisteína o un derivado de la misma. En algunas formas de realización, el aminoácido no natural es selenometionina o un derivado de la misma. En algunas formas de realización, el aminoácido no natural es un aminoácido aromático, en el que el aminoácido aromático comprende un haluro de arilo, tal como un yoduro. En formas de realización, el aminoácido no natural es estructuralmente similar al aminoácido auxotrófico.

[0227] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un derivado o análogo de lisina o fenilalanina. En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un derivado de lisina o un análogo de lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural comprende una pirrolisina (Pyl). En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un derivado de fenilalanina o un análogo de fenilalanina. En algunos casos, el aminoácido no natural es un aminoácido no natural descrito en Wan, et al., “Pyrrolysyl–tARN synthetase: an ordinary enzyme but an outstanding genetic code expansion tool”, Biochim Biophys Acta 1844 (6): 1059–4070 (2014).

[0228] En algunas formas de realización, un aminoácido no natural incorporado en un polipéptido IL–15 se describe en el documento US 9,840,493; US 9,682,934; US 2017/0260137; US 9,938,516; o EE. UU. 2018/0086734. Los UAA ejemplares que pueden incorporarse mediante tales sintetasas incluyen para–metilazido–L–fenilalanina, aralquilo, heterociclilo y heteroaralquilo, y aminoácidos no naturales derivados de lisina. En algunas formas de realización, tales UAA comprenden piridilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofenilo u otro heterociclo. Dichos aminoácidos en algunas formas de realización comprenden azidas, tetrazinas u otro grupo químico capaz de conjugarse con un

compañero de acoplamiento, tal como un resto soluble en agua. En algunas formas de realización, un UAA comprende una azida unida a un resto aromático mediante un enlazador alquilo. En algunas formas de realización, un enlazador alquilo es un enlazador C1–C10. En algunas formas de realización, un UAA comprende una tetrazina unida a un resto aromático mediante un enlazador alquilo. En algunas formas de realización, un UAA comprende una tetrazina unida a un resto aromático mediante un grupo amino. En algunas formas de realización, un UAA comprende una tetrazina unida a un resto aromático mediante un grupo alquilamino. En algunas formas de realización, un UAA comprende una azida unida al nitrógeno terminal (por ejemplo, N6 de un derivado de lisina, o N5, N4 o N3 de un derivado que comprende una cadena lateral de alquilo más corta) de una cadena lateral de aminoácido a través de una cadena de alquilo.. En algunas formas de realización, un UAA comprende una tetrazina unida al nitrógeno terminal de una cadena lateral de aminoácido a través de una cadena de alquilo. En algunas formas de realización, un UAA comprende una azida o tetrazina unida a una amida mediante un enlazador alquilo. En algunas formas de realización, el UAA es un carbamato o amida que contiene azida o tetrazina de 3–aminoalanina, serina, lisina o derivado de la misma. En algunas formas de realización, tales UAA se incorporan en citoquinas in vivo. En algunas formas de realización, tales UAA se incorporan en citoquinas en un sistema sin células.

Restos conjugados

[0229] En determinadas formas de realización, en el presente documento se describen restos de conjugación que se unen a uno o más polipéptidos de IL–15 modificados descritos anteriormente. En algunas formas de realización, el resto de conjugación es una molécula que perturba la interacción de IL–15 con su receptor. En algunas formas de realización, el resto de conjugación es cualquier molécula que, cuando se une a IL–15, permite que el conjugado de IL–15 module una respuesta inmune. En algunas formas de realización, el resto de conjugación se une a la IL–15 a través de un enlace covalente. En algunos casos, una IL–15 descrita en el presente documento se une a un resto de conjugación con un grupo triazol. En algunos casos, una IL–15 descrita en el presente documento se une a un resto de conjugación con un grupo dihidropiridazina o piridazina. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un polímero soluble en agua. En otros casos, el resto de conjugación comprende una proteína o un fragmento de unión de la misma. En casos adicionales, el resto de conjugación comprende un péptido. En casos adicionales, el resto de conjugación comprende un ácido nucleico. En casos adicionales, el resto de conjugación comprende una molécula pequeña. En casos adicionales,

el resto de conjugación comprende un bioconjugado (por ejemplo, un agonista de TLR como un agonista de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 o TLR9; o un ligando sintético como Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL–1, Hib–OMPC, Poli I: C, poli A: U, AGP, MPL A, RC–529, MDF2β, CFA o Flagelina). En algunos casos, el resto de conjugación aumenta la vida media en suero y/o mejora la estabilidad. En algunos casos, el resto de conjugación reduce la interacción de las citoquinas con uno o más dominios o subunidades del receptor de citoquinas. En casos adicionales, el resto de conjugación bloquea la interacción de IL–15 con uno o más dominios o subunidades de IL–15 con su receptor o receptores afines. En algunas formas de realización, los conjugados de IL–15 descritos en este documento comprenden múltiples restos de conjugación. En algunas formas de realización, un resto de conjugación se une a un aminoácido natural o no natural en el polipéptido IL–15. En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 comprende un resto de conjugación unido a un aminoácido natural. En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 se une a un aminoácido no natural en el péptido de citoquina. En algunas formas de realización, se une un resto de conjugación al aminoácido N o C terminal del polipéptido IL–15. En el presente documento se describen varios sitios de combinación, por ejemplo, un primer resto de conjugación se une a un aminoácido natural o no natural en el polipéptido de IL–15, y un segundo resto de conjugación se une al aminoácido N o C terminal de la IL–15. polipéptido. En algunas formas de realización, se une un único resto de conjugación a múltiples residuos del polipéptido IL–15 (por ejemplo, una grapa). En algunas formas de realización, se une un resto de conjugación a los aminoácidos N y C terminales del polipéptido IL–15.

Métodos de uso

Enfermedades o condiciones proliferativas

[0230] En algunas formas de realización, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una enfermedad o condición proliferativa en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende un polipéptido de IL–15 aislado y purificado y un resto de conjugación, en donde el conjugado de IL–15 tiene una menor afinidad con una subunidad α del receptor de IL–15 (IL–15Rα) respecto de un polipéptido de IL–15 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende un polipéptido de IL–15 aislado y purificado; y un resto de conjugación que se une con el polipéptido de IL–15 aislado y purificado en una posición de aminoácido seleccionada de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14,

L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, T27, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, A39, K41, L44, L45, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114, en donde la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 comprende un polipéptido de IL–15 aislado y purificado; y un resto de conjugación que se une con el polipéptido de IL–15 aislado y purificado en una posición de aminoácido seleccionada de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114.

[0231] En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 interactúa preferentemente con las subunidades de IL–15Rβ e IL–15Rβγ para formar un complejo de IL–15/IL–15Rβγ. En algunas formas de realización, el complejo IL–15/IL–15Rβγ estimula y/o mejora la expansión de células Teff (por ejemplo, células $CD8^+$ Teff) y/o células NK. En casos adicionales, la expansión de células Teff desvirtúa la relación de Teff:Treg hacia la población de Teff.

[0232] En algunas formas de realización, la enfermedad o condición proliferativa es un cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido. En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se administra a un sujeto que lo necesita, para tratar un tumor sólido. En tales casos, el sujeto tiene un cáncer de vejiga, un cáncer de huesos, un cáncer de cerebro, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de esófago, un cáncer ocular, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de riñón, un cáncer de pulmón, a melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas o a cáncer de próstata. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de vejiga. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de mama. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de esófago. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de cabeza y cuello. En algunas

formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de riñón. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de a melanoma. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de ovario. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de páncreas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer de próstata. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer metastásico. En casos adicionales, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de un cáncer recidivante o refractario.

[0233] En algunas formas de realización, el cáncer es una malignidad hematológica. En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se administra a un sujeto que lo necesita, para tratar una malignidad hematológica. En algunas formas de realización, el sujeto has leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítica pequeña (SLL), linfoma folicular (FL), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado no Burkitt, linfoma de células B de mediastino primario (PMBL), linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico B precursor, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B grandes de mediastino (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma efusivo primario o granulomatosis linfomatoide. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de CLL. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de SLL. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de FL. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de DLBCL. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de MCL. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de mieloma múltiple. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de linfoma de Burkitt. En algunas formas

de realización, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de una malignidad hematológica metastásica. En casos adicionales, el conjugado de IL–15 se administra a un sujeto para el tratamiento de una malignidad hematológica recidivante o refractaria.

[0234] En algunas formas de realización, un agente terapéutico adicional también se administra al sujeto. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se administra simultáneamente con un conjugado de IL–15. En otros casos, el agente terapéutico adicional y el conjugado de IL–15 se administran secuencialmente, por ejemplo, el conjugado de IL–15 se administra antes del agente terapéutico adicional o el conjugado de IL–15 se administra después de la administración del agente terapéutico adicional.

[0235] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional comprende un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida, una radioterapia o una de sus combinaciones. Los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes tales como altretamina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, lomustina, melfalano, oxalaplatino, temozolomida o tiotepa; antimetabolitos tales como 5–fluorouracilo (5–FU), 6–mercaptopurina (6–MP), capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato o pemetrexed; antraciclinas tales como daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina o idarrubicina; inhibidores de la topoisomerasa I tales como topotecano o irinotecano (CPT–11); inhibidores de la topoisomerasa II tales como etopósido (VP–16), tenipósido o mitoxantrona; inhibidores mitóticos tales como docetaxel, estramustina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina o vinorelbina; o corticosteroides tales como prednisona, metilprednisolona o dexametasona.

[0236] En algunos casos, el agente terapéutico adicional comprende una terapia de primera línea. Como se usa en este documento, “terapia de primera línea” comprende un tratamiento primario para un sujeto con cáncer. En algunos casos, el cáncer es primario o local. En otros casos, el cáncer es metastásico o recurrente. En algunos casos, la terapia de primera línea comprende quimioterapia. En otros casos, el tratamiento de primera línea comprende inmunoterapia, terapia dirigida o radioterapia. Un experto en la materia comprenderá fácilmente que diferentes tratamientos de primera línea pueden ser aplicables a diferentes tipos de cánceres.

[0237] En algunas formas de realización, se administra un conjugado de IL–15 con un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente alquilante como altretamina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, lomustina,

melfalano, oxalaplatino, temozolomida, o tiotepa; un antimetabolito como 5–fluorouracilo (5–FU), 6–mercaptopurina (6–MP), capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato o pemetrexed; una antraciclina como daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina o idarrubicina; un inhibidor de la topoisomerasa I tal como topotecan o irinotecan (CPT–11); un inhibidor de la topoisomerasa II tal como etopósido (VP–16), tenipósido o mitoxantrona; un inhibidor mitótico como docetaxel, estramustina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina o vinorelbina; o un corticosteroide como prednisona, metilprednisolona o dexametasona.

[0238] En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en este documento se administra con un inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Los inhibidores de PARP ejemplares incluyen, pero no se limitan a olaparib (AZD–2281, Lynparza®, de Astra Zeneca), rucaparib (PF–01367338, Rubraca®, de Clovis Oncology), niraparib (MK–4827, Zejula®, de Tesaro), talazoparib (BMN–673, de BioMarin Pharmaceutical Inc.), veliparib (ABT–888, de AbbVie), CK–102 (anteriormente CEP 9722, de Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), E7016 (de Eisai), iniparib (BSI 201, de Sanofi) y pamiparib (BGB–290, de BeiGene). En algunos casos, el conjugado de IL–15 se administra en combinación con un inhibidor de PARP como olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib, veliparib, CK–102, E7016, iniparib o pamiparib.

[0239] En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). Los TKIs de ejemplo incluyen, pero sin limitación, afatinib, alectinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tofacitinib y vandetanib.

[0240] En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en este documento se administra con un modulador de punto de control inmunológico. Los moduladores de puntos de control ejemplares incluyen:

[0241] Moduladores de PD–L1 tales como MPDL3280A de Genentech (RG7446), Avelumab (Bavencio) de Merck/Pfizer, durvalumab (Imfinzi) de AstraZeneca, Clon 10F.9G2 de anticuerpo anti–PD–L1 de ratón (Cat # BE0101) de BioXcell, Anticuerpo monoclonal anti–PD–L1 MDX–1105 (BMS–936559), BMS–935559 y BMS–986192 de Bristol–Meyer's Squibb, MSB0010718C, ratón anti–PD–L1 Clon 29E.2A3, CX–072 de XytomX Therapeutics, FAZ053 de Novartis Pharmaceuticals, KN035 de 3D Medicine, LY3300054 de Eli Lilly y MEDI4736 de AstraZeneca;

[0242] Moduladores de PD–L2 como AMP–224 (Amplimmune) de GlaxoSmithKline y rHIgM12B7;

[0243] Moduladores de PD–1 tales como anticuerpo anti–PD–1 de ratón Clon J43 (Cat # BE0033–2) de BioXcell, anticuerpo anti–PD–1 de ratón Clon RMP1–14 (Cat # BE0146) de BioXcell, anti–ratón Anticuerpo PD–1 Clon EH12, anticuerpo PD–1 anti–ratón MK–3475 de Merck (Keytruda, pembrolizumab, lambrolizumab), anticuerpo anti–PD–1 de AnaptysBio conocido como ANB011, anticuerpo MDX–1106 (ONO–4538), anticuerpo monoclonal IgG4 humano de Bristol–Myers Squibb nivolumab (Opdivo®, BMS–936558, MDX1106), AMP–514 y AMP–224 de AstraZeneca, sintilimab (IBI–308) de Eli Lilly/Innovent Biologics, AGEN 2034 de Agenus, BGB–A317 de BeiG–A317, Bl–754091 de Boehringer–Ingelheim Pharmaceuticals, CBT–501 (genolimzumab) de CBT Pharmaceuticals, INCSHR1210 de Incyte, JNJ–63723283 de Janssen Research & Development, MEDI0680 de MedImmune, PDR001 de Novartis Pharmaceuticals, PF–06801591 de Novartis Pharmaceuticals, PF–06801591 de Regeneron Pharmaceuticals, Pidilizumab (CT–011) de CureTech Ltd; y cemiplimab.

[0244] Moduladores de CTLA–4 tales como el anticuerpo anti–CTLA–4 de Bristol Meyers Squibb ipilimumab (también conocido como Yervoy®, MDX–010, BMS–734016 y MDX–101), anticuerpo anti–CTLA4 clon 9H10 de Millipore, tremelimumab de Pfizer (CP–675,206, ticilimumab), AGEN 1884 de Agenus, y anticuerpo anti–CTLA4 clon BNI3 de Abcam;

[0245] Moduladores de LAG3 tales como el clon de anticuerpo anti–Lag–3 eBioC9B7W (C9B7W) de eBioscience, anticuerpo anti–Lag3 LS–B2237 de LifeSpan Biosciences, IMP701 y LAG525 de Novartis Pharmaceuticals, IMP321 (ImmuFact) de ImmuFact, anticuerpo anti–Lagute3, BMS–986016, BMS–986016 de Bristol–Myers Squibb, REGN3767 de Regeneron Pharmaceuticals, y el anticuerpo quimérico LAG–3 A9H12;

[0246] Moduladores B7–H3 tales como MGA271;

[0247] Moduladores KIR tales como Lirilumab (IPH2101) de Bristol–Myers Squibb;

[0248] Moduladores de CD137 tales como urelumab (BMS–663513, Bristol–Myers Squibb), PF–05082566 (anti–4–1BB, PF–2566, Pfizer) o XmAb–5592 (Xencor);

[0249] Moduladores de PS tales como bavituximab;

[0250] Moduladores de OX40 tales como BMS–986178 de Bristol–Myers Squibb, GSK3174998 de GlaxoSmithKline, INCAGN1949 de Agenus, MEDI0562 de MedImmune, PF–04518600 de Pfizer o RG7888 de Genentech;

[0251] Moduladores de GITR tales como GWN323 de Novartis Pharmaceuticals, INCAGN1876 de Agenus o TRX518 de Leap Therapeutics;

[0252] Moduladores TIM3 tales como MBG453 de Novartis Pharmaceuticals, o TSR–042 de TESARO;

[0253] Y moduladores tales como un anticuerpo o fragmentos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, humanizado o quimérico) del mismo, moléculas de ARNi o moléculas pequeñas para CD52, CD30, CD20, CD33, CD27, ICOS, BTLA (CD272), CD160, 2B4, LAIR1, TIGHT, LIGHT, DR3, CD226, CD2 o SLAM.

[0254] En algunos casos, el conjugado de IL–15 se administra en combinación con pembrolizumab, nivolumab, tremelimumab o ipilimumab.

[0255] En algunos casos, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se administra con un anticuerpo tales como alemtuzumab, trastuzumab, ibritumomab tiuxetan, brentuximab vedotin, ado–trastuzumab emtansine o blinatumomab.

[0256] En algunos casos, un conjugado de IL–15 se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado de un anticuerpo anti–VEGFR. Los anticuerpos anti–VEGFR de ejemplo incluyen, pero sin limitación, bevacizumab o ramucirumab. En algunos casos, el conjugado de IL–15 mejora el efecto de ADCC del agente terapéutico adicional.

[0257] En algunos casos, un conjugado de IL–15 se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado de cetuximab, imgatuzumab, matuzumab (EMD 72000), tomuzotuximab o panitumumab. En algunos casos, el conjugado de IL–15 mejora el efecto de ADCC del agente terapéutico adicional.

[0258] En algunos casos, se administra un conjugado de IL–15 con un agente terapéutico adicional seleccionado de una citoquina adicional (por ejemplo, una citoquina nativa o una citoquina manipulada tal como una citoquina PEGilada y/o de fusión). En algunos casos, la citoquina adicional potencia y/o sinergiza la expansión y/o proliferación de las células efectoras T. En algunos casos, la citoquina adicional comprende IL–1β, IL–2, IL–6, IL–7, IL–10, IL–12, IL–18, IL–21 o TNFα. En algunos casos, la citoquina adicional es IL–2. En algunos casos, la citoquina adicional es IL–21. En algunos casos, la citoquina adicional es IL–10. En algunos casos, la citoquina adicional es TNFα. En algunas formas de realización, la citoquina IL–2 se selecciona de aldesleuquina, NKTR–214 o THOR–707. En algunas formas de realización, la citoquina IL–2 es aldesleuquina. En algunas formas de realización, la citoquina IL–2 es NKTR–214. En algunas formas de realización, la citoquina IL–2 es THOR–707.

[0259] En algunos casos, se administra un conjugado de IL–15 con un agente terapéutico adicional seleccionado de un agonista del receptor. En algunos casos, el agonista del receptor comprende un ligando del receptor tipo Toll (TLR). En algunos casos, el ligando TLR comprende TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 o TLR9. En algunos casos,

el ligando TLR comprende un ligando sintético como, por ejemplo, Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL–1, Hib–OMPC, Poly I: C, poli A: U, AGP, MPL A, RC–529, MDF2β, CFA o flagelina. En algunos casos, el conjugado de IL–21 se administra con uno o más agonistas de TLR seleccionados de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 y TLR9. En algunos casos, el conjugado de IL–15 se administra con uno o más agonistas de TLR seleccionados de Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL–1, Hib–OMPC, Poly I: C, poli A: U, AGP, MPL A, RC–529, MDF2β, CFA y flagelina.

[0260] En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en este documento se usa junto con una terapia de transferencia adoptiva de células T (ACT). En una realización, ACT implica la identificación de linfocitos T autólogos en un sujeto con, por ejemplo, actividad antitumoral, expansión de los linfocitos T autólogos in vitro y posterior reinfusión de los linfocitos T expandidos en el sujeto. En otra realización, ACT comprende el uso de linfocitos T alogénicos con, por ejemplo, actividad antitumoral, expansión de los linfocitos T in vitro y la infusión posterior de los linfocitos T alogénicos expandidos en un sujeto que lo necesite. En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se usa junto con linfocitos T autólogos como parte de una terapia ACT. En otros casos, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se usa junto con linfocitos T alogénicos como parte de una terapia ACT. En algunas formas de realización, el conjugado de IL–15 se administra simultáneamente con la terapia ACT a un sujeto que lo necesite. En otros casos, el conjugado de IL–15 se administra secuencialmente con la terapia ACT a un sujeto que lo necesite.

[0261] En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en el presente documento se usa para una activación y/o expansión ex vivo de una transferencia de células T autólogas y/o alogénicas. En tales casos, el conjugado de IL–15 se usa para activar y/o expandir una muestra que comprende células T autólogas y/o alogénicas y el conjugado de IL–15 se elimina opcionalmente de la muestra antes de administrar la muestra a un sujeto que lo necesite.

[0262] En algunas formas de realización, un conjugado de IL–15 descrito en este documento se administra con una vacuna. En algunos casos, se utiliza un conjugado de IL–21 en combinación con un virus oncolítico. En tales casos, el conjugado de IL–21 actúa como un agente estimulante para modular la respuesta inmune. En algunos casos, el conjugado de IL–21 se usa con un virus oncolítico como parte de una terapia adyuvante. Los virus oncolíticos ejemplares incluyen T–Vec (Amgen), G47Δ (Todo et al.), JX–594 (Sillajen), CG0070 (Cold Genesys) y Reolysin (Oncolytics Biotech). En algunos casos, el conjugado de IL–21 se usa en combinación con un virus oncolítico como T–Vec, G47Δ, JX–594, CG0070 o Reolisina.

[0263] En algunas formas de realización, se administra un conjugado de IL–15 en combinación con una radioterapia.

[0264] En algunas formas de realización, se administra un conjugado de IL–15 en combinación con anticuerpos monoclonales anti–CD38. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti–CD38 es daratumumab (Darzalex).

[0265] En algunas formas de realización, se administra un conjugado de IL–15 en combinación con anticuerpos anti–CD20. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti–CD20 es rituximab.

Métodos de expansión de población celular

[0266] En algunas formas de realización, se describen adicionalmente en el presente documento métodos para expandir poblaciones de linfocitos, por ejemplo, células efectoras T (Teff), células T de memoria (Tmem) y/o poblaciones de células asesinas naturales (NK). En algunas formas de realización, el método comprende poner en contacto una célula con un conjugado de citoquina descrito en este documento e interactuar la citoquina con un receptor de citoquina para formar un complejo, en el que el complejo estimula la expansión de una población de linfocitos distinta.

[0267] En algunas formas de realización, el método de expansión de poblaciones de células T efectoras (Teff), células T de memoria (Tmem) y/o células Natural Killer (NK), que comprenden: (a) poner en contacto una célula con un polipéptido de IL–15 modificado o un conjugado de IL–15; y hacer interactuar IL–15 con las subunidades IL–15Rβ e IL–15Rγ para formar un complejo de IL–15/IL–15Rβγ; en donde el conjugado de IL–15 tiene una menor afinidad con la subunidad IL–15Rα y en donde el complejo de IL–15/IL–15Rβγ estimula la expansión de células Teff, Tmem y NK. Como se describe en el presente documento, en algunas formas de realización, el polipéptido de IL–15 modificado comprenden al menos un aminoácido no natural modificado postraduccionalmente en una posición de residuo seleccionada de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, T27, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, A39, K41, L44, L45, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N1, W2, V3, N4, I6, S7,

D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de D14, Q17, S18, K41, S51, L52, G55, D56, A57, S58, S75, S76, N77, N79, V80, T81, S83, G84, E92, K94, N95, K97 y E98. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 y N72. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 y E93. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de Y26, E46, V49, E53 y L25. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de V3, K10, S29, D30, H32, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N4, S7, K11 y D61. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de L25, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de L25 y E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, Y26, V49, E53, T24, N4, K11, N65, L69, S18, H20 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46 e Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo es E46. En algunas formas de realización, la posición del residuo es L25. En algunas formas de realización, la posición del residuo es Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo es V49. En algunas formas de realización, la posición del residuo es E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo es T24. En algunas formas de realización,

la posición del residuo es N77. En algunas formas de realización, la posición del residuo es S83.

[0268] Los métodos de expansión de poblaciones de células T efectoras (Teff), células T de memoria (Tmem) y/o células Natural Killer (NK) como se describen en el presente documento, en algunas formas de realización, comprenden poner en contacto una célula con un conjugado de IL–15. Como se describe en el presente documento, en algunas formas de realización, los conjugados de interleuquina 15 (IL–15) comprenden: un polipéptido de IL–15 aislado y purificado; y un resto de conjugación que se une con el polipéptido de IL–15 aislado y purificado en una posición de aminoácido seleccionada de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, T27, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, A39, K41, L44, L45, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114, en donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones establecidas en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 y F110. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de D14, Q17, S18, K41, S51, L52, G55, D56, A57, S58, S75, S76, N77, N79, V80, T81, S83, G84, E92, K94, N95, K97 y E98. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 y N72. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 y E93. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de Y26, E46, V49, E53 y L25. En algunas formas de realización, la

posición del residuo se selecciona de V3, K10, S29, D30, H32, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 y S114. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de N4, S7, K11 y D61. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de L25, E53, N77 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de L25 y E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, Y26, V49, E53, T24, N4, K11, N65, L69, S18, H20 y S83. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de Y26, V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de V49, E53 y T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo se selecciona de E46 e Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo es E46. En algunas formas de realización, la posición del residuo es L25. En algunas formas de realización, la posición del residuo es Y26. En algunas formas de realización, la posición del residuo es V49. En algunas formas de realización, la posición del residuo es E53. En algunas formas de realización, la posición del residuo es T24. En algunas formas de realización, la posición del residuo es N77. En algunas formas de realización, la posición del residuo es S83.

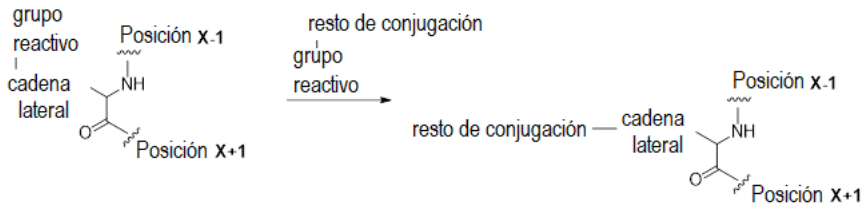
Química de conjugación

[0269] Se utilizan diversas reacciones de conjugación para conjugar enlazadores, restos de conjugación y aminoácidos no naturales incorporados en los péptidos de citoquina descritos en el presente documento. Tales reacciones de conjugación son a menudo compatibles con condiciones acuosas, como reacciones “bioortogonales”. En algunas formas de realización, las reacciones de conjugación están mediadas por reactivos químicos tales como catalizadores, grupos químicos ligeros o reactivos que se encuentran en enlazadores, restos de conjugación o aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, las reacciones de conjugación están mediadas por enzimas. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación utilizada en la presente se describe en Gong, Y., Pan, L. Tett. Lett. 2015, 56, 2123. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación utilizada en la presente se describe en Chen, X.; Wu. Y–W. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 5417.

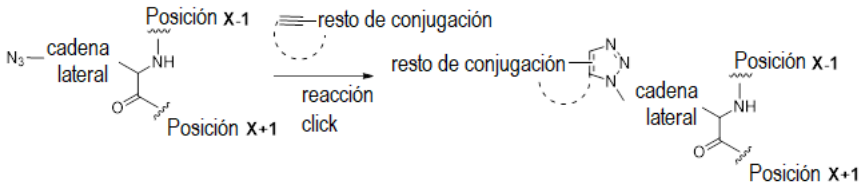
[0270] En algunas formas de realización descritas en el presente documento, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende una reacción de cicloadición 1,3–dipolar. En algunas formas de realización, la reacción de cicloadición 1,3–dipolar comprende la reacción de una azida y una fosfina (reacción “click”). En algunas formas de realización, la

reacción de conjugación es catalizada por cobre. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descrita en el presente documento da como resultado un péptido de citoquina que comprende un enlazador o resto de conjugación unido mediante un triazol. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende la reacción de una azida con una olefina filtrada. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende la reacción de una azida con un alquino tenso. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende la reacción de una azida con un cicloalquino, por ejemplo, DBCO.

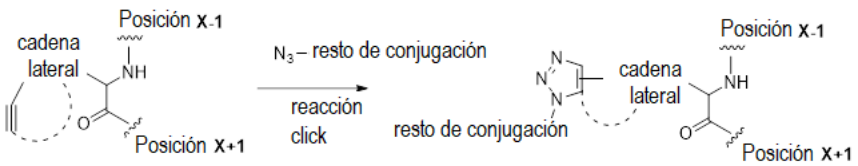
[0271] En algunas formas de realización descritas en la presente, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende:



, en donde X es la posición en el conjugado de IL–15 que comprende un aminoácido no natural, tales como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4 a 9 y 52 a 57. En algunas formas de realización, el resto de conjugación comprende polímero hidrosoluble. En algunas formas de realización, un grupo reactivo comprende un alquino o azida. En algunas formas de realización descritas en la presente, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende:

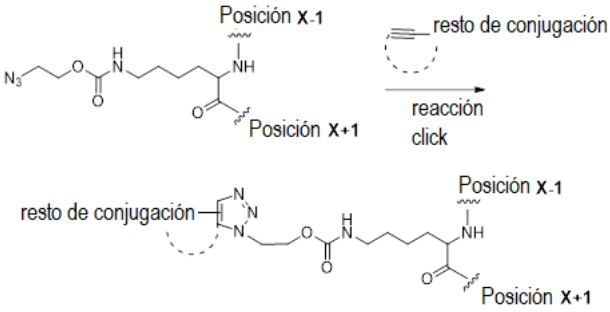


, en donde X es la posición en el conjugado de IL–15 que comprende un aminoácido no natural, tales como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4 a 9 y 52 a 57. En algunas formas de realización descritas en la presente, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende:



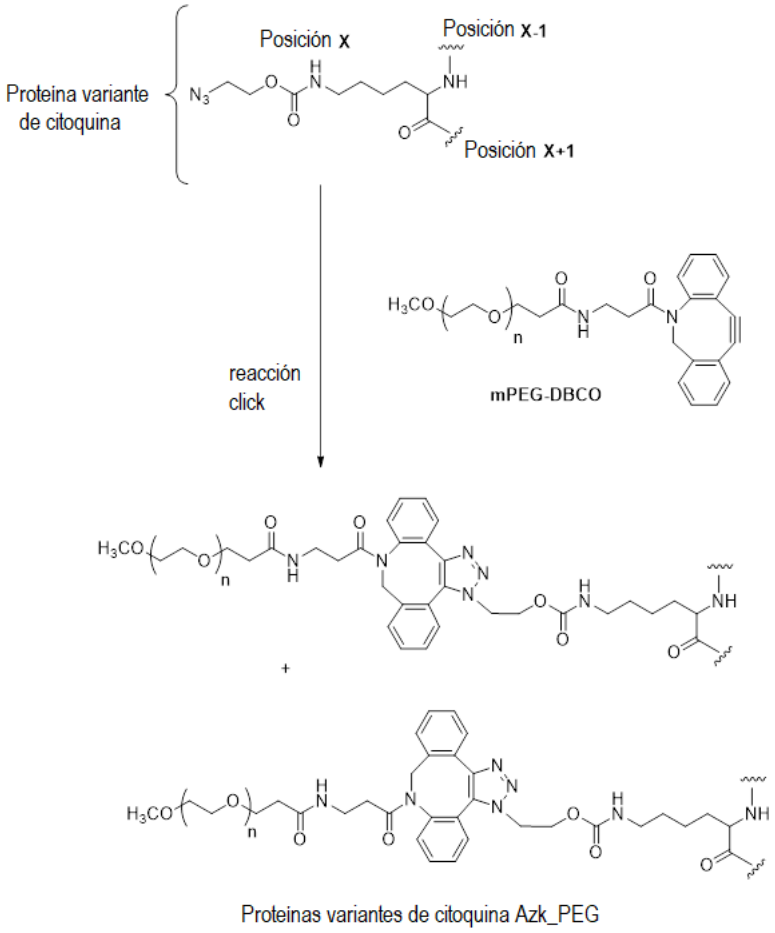
, en donde X es la posición en el conjugado de IL–15 que comprende un aminoácido no natural, tales como en

cualquiera de las SEQ ID NOS: 4 a 9 y 52 a 57. En algunas formas de realización descritas en la presente, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende:

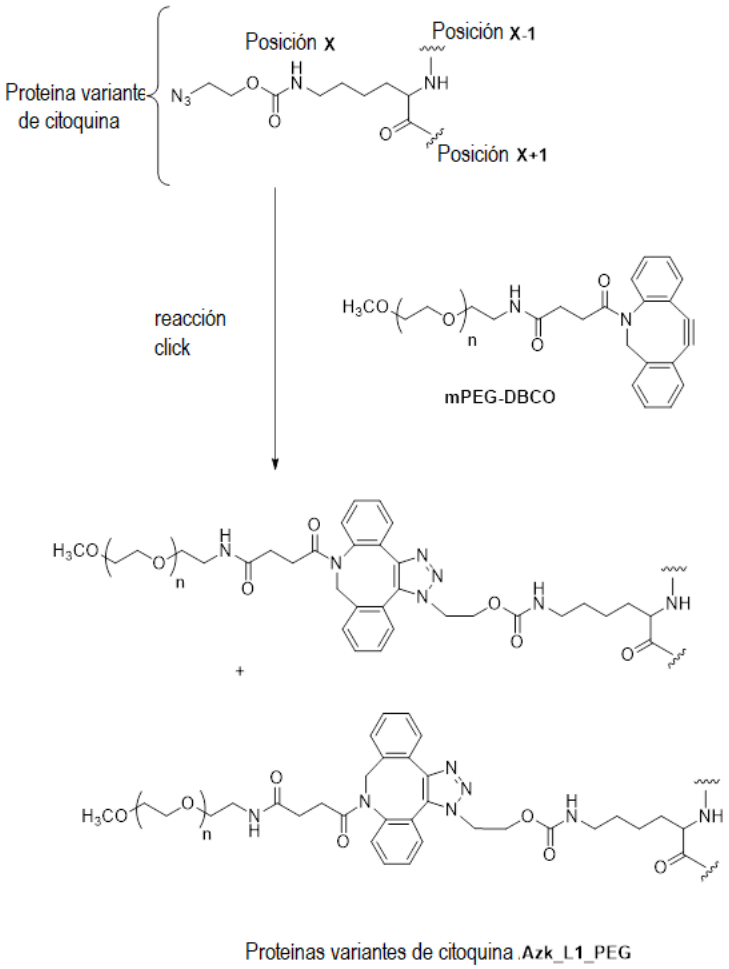


, en donde X es la posición en el conjugado de IL–15 que comprende un aminoácido no natural, tales como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4 a 9 y 52 a 57.

[0272] En algunas formas de realización descritas en este documento, una reacción de conjugación descrita en el presente documento comprende una reacción de cicloadición entre un resto azida, como la contenida en una proteína que contiene un residuo de aminoácido derivado de N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) y un cicloalquino deformado, como el derivado de DBCO, que es un resto químico que comprende un grupo dibenzociclooctina. Los grupos PEG que comprenden un resto DBCO están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.



Proteinas variantes de citoquina Azk_PEG



[0273] Las reacciones de conjugación tales como una reacción click descrita en el presente documento puede generar un regioisómero simple o una mezcla de regioisómeros. En algunos casos, la relación de regioisómeros es de aproximadamente 1:1. En algunos casos, la relación de regioisómeros es de aproximadamente 2:1. En algunos casos, la relación de regioisómeros es de aproximadamente 1.5:1. En algunos casos, la relación de regioisómeros es de aproximadamente 1.2:1. En algunos casos, la relación de regioisómeros es de aproximadamente 1.1:1. En algunos casos, la relación de regioisómeros es mayor que 1:1.

Producción de polipéptidos de citoquinas

[0274] En algunos casos, los conjugados de IL–15 descritos en el presente documento, que contienen una mutación de aminoácido natural o una mutación de aminoácido no natural, se generan de forma recombinante o se sintetizan químicamente. En algunos casos, los

conjugados de IL–15 descritos en el presente documento se generan de forma recombinante, por ejemplo, por un sistema de células huésped o en un sistema sin células.

[0275] En algunos casos, los conjugados de IL–15 se generan de forma recombinante a través de un sistema de células huésped. En algunos casos, la célula huésped es una célula eucariota (por ejemplo, célula de mamífero, células de insecto, células de levadura o célula vegetal) o una célula procariota (por ejemplo, bacteria grampositiva o bacteria gramnegativa). En algunos casos, una célula huésped eucariota es una célula huésped de mamífero. En algunos casos, una célula huésped de mamífero es una línea celular estable, o una línea celular que ha incorporado un material genético de interés en su propio genoma y tiene la capacidad de expresar el producto del material genético después de muchas generaciones de división celular. En otros casos, una célula huésped de mamífero es una línea celular transitoria, o una línea celular que no ha incorporado un material genético de interés en su propio genoma y no tiene la capacidad de expresar el producto del material genético después de muchas generaciones de células. división.

[0276] Las células huésped de mamífero de ejemplo incluyen la línea celular 293T, la línea celular 293A, la línea celular 293FT, células 293F, células 293 H, células A549, células MDCK, células CHO DG44, células CHO–S, células CHO–K1, células Expi293F™, línea celular Flp–In™ T–REx™ 293, línea celular Flp–In™–293, línea celular Flp–In™–3T3, línea celular Flp–In™–BHK, línea celular Flp–In™–CHO, línea celular Flp–In™–CV–1, línea celular Flp–In™–Jurkat, células FreeStile™ 293–F, células FreeStile™ CHO–S, línea celular GripTite™ 293 MSR, línea celular GS–CHO, células HepaRG™, línea celular T–REx™ Jurkat, células Per.C6, línea celular T–REx™–293, línea celular T–REx™–CHO y línea celular T–REx™–HeLa.

[0277] En algunas formas de realización, una célula huésped eucariota es una célula huésped de insecto. Las células huésped de insectos ejemplares incluyen células Drosophila S2, células Sf9, células Sf21, células High Five™ y células expresSF+®.

[0278] En algunas formas de realización, una célula huésped eucariota es una célula huésped de levadura. Ejemplos de células hospedadoras de levadura incluyen cepas de levadura de Pichia pastoris tales como GS115, KM71H, SMD1168, SMD1168H y X–33, y cepas de levadura Saccharomyces cerevisiae tales como INVSc1

[0279] En algunas formas de realización, una célula huésped eucariota es una célula huésped vegetal. En algunos casos, las células vegetales comprenden una célula de algas. Las líneas de células vegetales ejemplares incluyen cepas de Chlamydomonas reinhardtii 137c o Synechococcus elongatus PPC 7942.

[0280] En algunas formas de realización, una célula huésped es una célula huésped procariota. Las células huésped procariotas ejemplares incluyen BL21, Mach1™, DH10B™, TOP10, DH5α, DH10Bac™, OmniMax™, MegaX™, DH12S™, INV110, TOP10F', INVαF, TOP10/P3, ccdB Survival, PIR1, PIR2, Stbl2™, Stbl3™ o Stbl4™.

[0281] En algunos casos, las moléculas o vectores de ácido polinucleico adecuados para la producción de un polipéptido de IL–2 descritos en este documento incluyen cualquier vector adecuado derivado de una fuente eucariota o procariota. Ejemplos de moléculas o vectores de ácido polinucleico incluyen vectores de bacterias (por ejemplo, E. coli), insectos, levaduras (por ejemplo, Pichia pastoris), algas o fuentes de mamíferos. Los vectores bacterianos incluyen, por ejemplo, pACYC177, pASK75, serie de vectores pBAD, pBADM vector series, serie de vectores pET, serie de vectores pETM, serie de vectores pGEX, pHAT, pHAT2, pMal–c2, pMal–p2, serie de vectores pQE, pRSET A, pRSET B, pRSET C, serie pTrcHis2, pZA31–Luc, pZE21–MCS–1, pFLAG ATS, pFLAG CTS, pFLAG MAC, pFLAG Shift–12c, pTAC–MAT–1, pFLAG CTC o pTAC–MAT–2.

[0282] Los insectos vectores incluyen, por ejemplo, vectores pFastBac1, pFastBac DUAL, pFastBac ET, pFastBac HTa, pFastBac HTb, pFastBac HTc, pFastBac M30a, pFastBact M30b, pFastBac, M30c, pVL1392, pVL1393, pVL1393 M10, pVL1393 M11, pVL1393 M12, FLAG vectors tales como pPolh–FLAG1 o pPolh–MAT 2 o MAT tales como pPolh–MAT1 o pPolh–MAT2.

[0283] Los vectores de levadura incluyen, por ejemplo, vector Gateway® pDEST™ 14, vector Gateway® pDEST™ 15, vector Gateway® pDEST™ 17, vector Gateway® pDEST™ 24, vector Gateway® pYES–DEST52, vector de destino pBAD–DEST49 Gateway®, vector pAO815 Pichia, vector pFLD1 Pichi pastoris, vector pGAPZA, B, & C Pichia pastoris, vector pPIC3.5K Pichia, vector pPIC6 A, B, & C Pichia, vector pPIC9K Pichia, vector pTEF1/Zeo, vector de levadura pYES2, vector de levadura pYES2/CT, vector de levadura pYES2/NT A, B, & C, o vector de levadura pYES3/CT.

[0284] Los vectores de algas incluyen, por ejemplo, vector pChlami–4 o vector MCS.

[0285] Los vectores de mamíferos incluyen, por ejemplo, vectores de expresión transitorios o vectores de expresión estables. Ejemplos de vectores de expresión transitoria de mamíferos incluyen p3xFLAG–CMV 8, pFLAG–Mic–CMV 19, pFLAG–Mic–CMV 23, pFLAG–CMV 2, pFLAG–CMV 6a,b,c, pFLAG–CMV 5.1, pFLAG–CMV 5a,b,c, p3xFLAG–CMV 7.1, pFLAG–CMV 20, p3xFLAG–Mic–CMV 24, pCMV–FLAG–MAT1, pCMV–FLAG–MAT2, pBICEP–CMV 3 o pBICEP–CMV 4. Vectores de expresión estable de mamíferos ejemplares incluyen pFLAG–CMV 3, p3xFLAG–CMV 9, p3xFLAG–CMV 13, pFLAG–Mic–CMV 21,

p3xFLAG–Mic–CMV 25, pFLAG–CMV 4, p3xFLAG–CMV 10, p3xFLAG–CMV 14, pFLAG–Mic–CMV 22, p3xFLAG–Mic–CMV 26, pBICEP–CMV 1 o pBICEP–CMV 2.

[0286] En algunos casos, se usa un sistema sin células para la producción de un polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) descrito en el presente documento. En algunos casos, un sistema sin células comprende una mezcla de componentes citoplásmicos y/o nucleares de una célula y es adecuado para la síntesis de ácidos nucleicos in vitro. En algunos casos, un sistema sin células utiliza componentes de células procariotas. En otros casos, un sistema sin células utiliza componentes de células eucariotas. Síntesis de ácidos nucleicos obtenida en un sistema libre de células basado, por ejemplo, en células de Drosophila, huevos de Xenopus, Archaea o células HeLa. Los ejemplos de sistemas libres de células incluyen el sistema de extracto de E. coli S30, el sistema de E. coli T7 S30 o PURExpress®, XpressCF y XpressCF +.

Producción de polipéptido de citoquina que comprende un aminoácido no natural

[0287] Se puede usar un código genético ortogonal o expandido en la presente divulgación, en el que uno o más codones específicos presentes en la secuencia de ácido nucleico de un polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) se asignan para codificar el aminoácido no natural de manera que puede incorporarse genéticamente en la citoquina (por ejemplo, IL–15) usando un par ortogonal de ARNt sintetasa/ARNt. El par ortogonal de tARN sintetasa/tARN es capaz de cargar un tARN con un aminoácido no natural y es capaz de incorporar ese aminoácido no natural en la cadena polipeptídica en respuesta al codón.

[0288] En algunos casos, el codón es el codón ámbar, ocre, ópalo o un codón cuatrillizo. En algunos casos, el codón corresponde al ARNt ortogonal que se utilizará para transportar el aminoácido no natural. En algunos casos, el codón es ámbar. En otros casos, el codón es un codón ortogonal.

[0289] En algunos casos, el codón es un codón cuádruple, que puede decodificarse mediante un ribosoma ortogonal ribo–Q1. En algunos casos, el codón cuatrillizo es como se ilustra en Neumann, et al., “Codificación de múltiples aminoácidos no naturales mediante la evolución de un ribosoma que decodifica cuatrillizos”, Nature, 464 (7287): 441–444 (2010).

[0290] En algunos casos, un codón usado en la presente divulgación es un codón recodificado, por ejemplo, un codón sinónimo o un codón raro que se reemplaza con un codón alternativo. En algunos casos, el codón recodificado es como se describe en Napolitano, et al., “Emergent rules for codon choice elucidated by editing rare arginine codons in Escherichia coli”, PNAS, 113 (38): E5588–5597 (2016). En algunos casos, el codón recodificado es como

se describe en Ostrov et al., “ Design, synthesis, and testing toward a 57–codon genome,” Science 353 (6301): 819–822 (2016).

[0291] En algunos casos, se utilizan ácidos nucleicos no naturales que conducen a la incorporación de uno o más aminoácidos no naturales en la citoquina (por ejemplo, IL–15). Ejemplos de ácidos nucleicos no naturales incluyen, pero no se limitan a uracil–5–ilo, hipoxantin–9–ilo (I), 2–aminoadenin–9–ilo, 5–metilcitosina (5–me–C), 5–hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2–aminoadenina, 6–metil y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2–propil y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2–tiouracilo, 2–tiotimina y 2–tiocitosina, 5–halouracilo y citosina, 5–propinil uracilo y citosina, 6–azo uracilo, citosina y timina, 5–uracilo (pseudouracilo), 4–tiouracilo, 8–halo, 8–amino, 8–tiol, 8–tioalquilo, 8–hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8–sustituidas, 5–halo, particularmente 5–bromo, 5–trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5–sustituidos, 7–metilguanina y 7–metiladenina, 8–azaguanina y 8–azaadenina, 7–deazaguanina y 7–deazaadenina y 3–deazaguanina y 3–deazaadenina. Ciertos ácidos nucleicos no naturales, como pirimidinas 5–sustituidas, 6–azapirimidinas y purinas N–2 sustituidas, purinas N–6 sustituidas, purinas O–6 sustituidas, 2–aminopropiladenina, 5–propiniluracilo, 5–propinilcitosina, 5–metilcitosina, los que aumentan la estabilidad de la formación de dúplex, ácidos nucleicos universales, ácidos nucleicos hidrofóbicos, ácidos nucleicos promiscuos, ácidos nucleicos expandidos por tamaño, ácidos nucleicos fluorados, pirimidinas 5–sustituidas, 6–azapirimidinas y N–2, N–6 y O–6 purinas sustituidas, incluidas 2–aminopropiladenina, 5–propiniluracilo y 5–propinilcitosina. 5–metilcitosina (5–me–C), 5–hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2–aminoadenina, 6–metil, otros alquil derivados de adenina y guanina, 2–propilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2–tiouracilo, 2–tiotimina y 2–tiocitosina, 5–halouracilo, 5–halocitosina, 5–propinil (–C≡C–CH3) uracilo, 5–propinil citosina, otros derivados de alquinilo de ácidos nucleicos pirimidínicos, 6–azouracilo, 6–azocitosina, 6–azo timina, 5–uracilo (pseudouracilo), 4–tiouracilo, 8–halo, 8–amino, 8–tiol, 8–tioalquilo, 8–hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8–sustituidas, 5–halo, particularmente 5–bromo, 5–trifluorometilo, otros uracilos y citosinas 5–sustituidos, 7–metilguanina, 7–metiladenina, 2–F–adenina, 2–amino–adenina, 8–azaguanina, 8–azaadenina, 7–deazaguanina, 7–deazaadenina, 3–deazaguanina, 3–deazaadenina, pirimidinas tricíclicas, fenoxazina citidina ([5,4–b][l,4]benzoxazin–2(3H)–ona), fenotiazina citidina (1H–pirimido[5,4–b] [1,4] benzotiazin–2 (3H)–ona), abrazaderas G, fenoxazina citidina (por ejemplo 9–(2–aminoetoxi)–H–pirimido [5,4–b] [1,4] benzoxazin–2(3H)–ona), carbazol citidina (2H–pirimido [4,5–b]indol–2–ona), piridoindol citidina (H–pirido [3',2':4,5]pirrolo[2,3–d] pirimidin–2–ona),

aquellos en los que la base de purina o pirimidina se reemplaza por otros heterociclos, 7–deaza–adenina, 7–deazaguanosina, 2–aminopiridina, 2–piridona, azacitosina, 5–bromocitosina, bromouracilo, 5–clorocitosina, citosina clorada, ciclocitosina, arabinósido de citosina, 5–fluorocitosina, fluoropirimidina, 5,6–fluorouracilo dihidrocitosina, 5–yodocitosina, hidroxiurea, yodouracilo, 5–nitrocitosina, 5–bromouracilo, 5–clorouracilo, 5–fluorouracilo y 5–yodouracilo, 2–amino–adenina, 6–tio–guanina, 2–tio–timina, 4 –tio–timina, 5–propinil–uracilo, 4–tio–uracilo, N4–etilcitosina, 7–deazaguanina, 7–deaza–8–azaguanina, 5–hidroxicitosina, 2'–desoxiuridina, 2–amino–2'–desoxiadenosina y los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nros. 3.687.808; 4.845.205; 4.910.300; 4,948,882; 5,093,232; 5,130,302; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121; 5,596,091; 5,614,617; 5,645,985; 5,681,941; 5,750,692; 5,763,588; 5.830.653 y 6.005.096; WO 99/62923; Kandimalla et al., (2001) Bioorg. Medicina. Chem. 9: 807–813; The Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858–859; Englisch et al., Angewandte Chemie, Edición Internacional, 1991, 30, 613; y Sanghvi, Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke y Lebleu Eds., CRC Press, 1993, 273–288. Pueden encontrarse modificaciones de base adicionales, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 3.687.808; Englisch et al., Angewandte Chemie, Edición Internacional, 1991, 30, 613; y Sanghvi, Capítulo 15, Antisense Research and Applications, páginas 289–302, Crooke y Lebleu ed., CRC Press, 1993.

[0292] Los ácidos nucleicos no naturales que comprenden varias bases heterocíclicas y varios restos de azúcar (y análogos de azúcar) están disponibles en la técnica, y los ácidos nucleicos en algunos casos incluyen una o varias bases heterocíclicas distintas de las cinco bases principales componentes de nucleicos de origen natural. ácidos. Por ejemplo, la base heterocíclica incluye, en algunos casos, grupos uracil–5–ilo, citosin–5–ilo, adenin–7–ilo, adenin–8–ilo, guanin–7–ilo, guanin–8–ilo, 4–aminopirrolo[2.3–d]pirimidin–5–ilo, 2–amino–4–oxopirolo [2, 3–d] pirimidin–5–ilo, 2– amino–4–oxopirrolo [2.3–d]pirimidin–3–ilo, donde las purinas están unidas al resto de azúcar del ácido nucleico a través de la posición 9, las pirimidinas a través de la posición 1, las pirrolopirimidinas a través de la posición 7 y las pirazolopirimidinas a través de la posición 1.

[0293] En algunas formas de realización, los análogos de nucleótidos también se modifican en el resto fosfato. Los restos de fosfato modificados incluyen, pero no se limitan a, aquellos con modificación en el enlace entre dos nucleótidos y contienen, por ejemplo, un fosforotioato, fosforotioato quiral, fosforoditioato, fosfotriéster, aminoalquilfosfotriéster, metil y otros

alquilfosfonatos que incluyen 3'–alquilen fosfonato y fosfonatos, fosfinatos, fosforamidatos quirales que incluyen 3'–amino fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos. Se entiende que estos enlaces fosfato o fosfato modificado entre dos nucleótidos son a través de un enlace 3'–5 'o un enlace 2'–5', y el enlace contiene polaridad invertida como 3'–5 'a 5'–3' o 2'–5 'a 5'–2'. También se incluyen diversas sales, sales mixtas y formas de ácidos libres. Numerosas patentes de Estados Unidos enseñan cómo fabricar y usar nucleótidos que contienen fosfatos modificados e incluyen, pero no se limitan a, 3.687.808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,196; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,306; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; y 5.625.050.

[0294] En algunas formas de realización, los ácidos nucleicos no naturales incluyen 2',3'–didesoxi–2',3'–didehidro–nucleósidos (PCT/US2002/006460), ADN 5' sustituido y derivados de ARN (PCT/US2011/033961; Saha et al., J. Org Chem., 1995, 60, 788–789; Wang et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 885–890; y Mikhailov et al., Nucleosides & Nucleotides, 1991, 10 (1–3), 339–343; Leonid et al., 1995, 14 (3–5), 901–905; y Eppacher et al., Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 3004–3020; PCT/JP2000/004720; PCT/JP2003/002342; PCT/JP2004/013216; PCT/JP2005/020435; PCT/JP2006/315479; PCT/JP2006/324484; PCT/JP2009/056718; PCT/JP2010/067560), o 5 ' monómeros sustituidos preparados como el monofosfato con bases modificadas (Wang et al., Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids, 2004, 23 (1 & 2), 317–337).

[0295] En algunas formas de realización, los ácidos nucleicos no naturales incluyen modificaciones en la posición 5' y la posición 2' del anillo de azúcar (PCT/US94/02993), tales como 5'–CH2–sustituido en 2'–O–protegido nucleósidos (Wu et al., Helvetica Chimica Acta, 2000, 83, 1127–1143 y Wu et al., Bioconjugate Chem. 1999, 10, 921–924). En algunos casos, los ácidos nucleicos no naturales incluyen dímeros de nucleósidos unidos a amida que se han preparado para su incorporación en oligonucleótidos en los que el nucleósido unido en 3' en el dímero (5' a 3') comprende un 2'–OCH3 y un 5'–(S)CH3 (Mesmaeker et al., Synlett, 1997, 1287–1290). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir nucleósidos modificados con 5'–CH2 (u O) sustituidos en 2' (PCT/US92/01020). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir ADN y ARN de 5'–metilenfosfonato monómeros y dímeros (Bohringer et al., Tet. Lett., 1993, 34, 2723–2726; Collingwood et al., Synlett, 1995, 7, 703–705; y Hutter et al., Helvetica Chimica Acta, 2002, 85, 2777–2806). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir monómeros de 5'–fosfonato que tienen una sustitución en 2' (US2006/0074035) y otros

monómeros de 5'–fosfonato modificados (WO1997/35869). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir monómeros de fosfonato de metileno modificados en 5' (EP614907 y EP629633). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir análogos de ribonucleósidos de fosfonato 5' o 6' que comprenden un grupo hidroxilo en la posición 5' y/o 6' (Chen et al., Phosphorus, Sulphur and Silicon, 2002, 777, 1783–1786; Jung et al., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 2501–2509; Gallier et al., Eur. J. Org. Chem., 2007, 925–933; y Hampton et al., J. Med. Chem., 1976, 19 (8), 1029–1033). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir monómeros y dímeros de desoxirribonucleósido de 5'–fosfonato que tienen un grupo 5'–fosfato (Nawrot et al., Oligonucleotides, 2006, 16 (1), 68–82). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir nucleósidos que tienen un grupo 6'–fosfonato en el que la posición 5' o/y 6' no está sustituida o está sustituida con un grupo tio–ter–butilo (SC (CH3) 3) (y análogos del mismo); un grupo metilenamino (CH2NH2) (y análogos del mismo) o un grupo ciano (CN) (y análogos del mismo) (Fairhurst et al., Synlett, 2001, 4, 467–472; Kappler et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1030–1038; Kappler et al., J. Med. Chem., 1982, 25, 1179–1184; Vrudhula et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 888–894; Hampton et al., J. Med. Chem., 1976, 19, 1371–1377; Geze et al., J. Am. Chem. Soc, 1983, 105 (26), 7638–7640; y Hampton et al., J Am. Chem. Soc, 1973, 95 (13), 4404–4414).

[0296] En algunas formas de realización, los ácidos nucleicos no naturales también incluyen modificaciones del resto de azúcar. En algunos casos, los ácidos nucleicos contienen uno o más nucleósidos en los que se ha modificado el grupo de azúcar. Dichos nucleósidos modificados con azúcar pueden impartir una estabilidad de nucleasa mejorada, una afinidad de unión aumentada o alguna otra propiedad biológica beneficiosa. En ciertas formas de realización, los ácidos nucleicos comprenden un resto de anillo de ribofuranosa químicamente modificado. Ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin limitación, la adición de grupos sustituyentes (incluidos grupos sustituyentes 5' y/o 2'; puente de dos átomos del anillo para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA); reemplazo del átomo de oxígeno del anillo ribosilo con S, N(R), or C(R1)(R2) (R = H, alquilo C1–C12 o un grupo protector); y combinaciones de los mismos. Se pueden encontrar ejemplos de azúcares químicamente modificados en los documentos WO2008/101157, US2005/0130923, y WO2007/134181.

[0297] En algunos casos, un ácido nucleico modificado comprende azúcares modificados o análogos de azúcar. Por tanto, además de ribosa y desoxirribosa, el resto de azúcar puede ser pentosa, desoxipentosa, hexosa, desoxihexosa, glucosa, arabinosa, xilosa, lixosa o un grupo ciclopentilo “análogo” de azúcar. El azúcar puede estar en forma de piranosilo o furanosilo. El

resto de azúcar puede ser el furanósido de ribosa, desoxirribosa, arabinosa o 2'–O–alquilribosa, y el azúcar puede unirse a las bases heterocíclicas respectivas en configuración anomérica a o beta. Las modificaciones del azúcar incluyen, pero no se limitan a, análogos de 2'–alcoxi–ARN, análogos de 2'–amino–ARN, 2'–fluoro–ADN y quimeras de 2'–alcoxi o amino–ARN/ADN. Por ejemplo, una modificación de azúcar puede incluir 2'–O–metil–uridina o 2'–O–metil–citidina. Las modificaciones del azúcar incluyen desoxirribonucleósidos sustituidos con 2'–O–alquilo y ribonucleósidos similares al 2'–O–etilenglicol. Se conoce la preparación de estos azúcares o análogos de azúcar y los respectivos "nucleósidos" en los que dichos azúcares o análogos están unidos a una base heterocíclica (base de ácido nucleico). También se pueden realizar modificaciones del azúcar y combinarlas con otras modificaciones.

[0298] Las modificaciones del resto de azúcar incluyen modificaciones naturales de la ribosa y desoxi ribosa, así como modificaciones no naturales. Las modificaciones del azúcar incluyen, pero no se limitan a, las siguientes modificaciones en la posición 2 ': OH; F; O–, S– o N–alquilo; O–, S– o N–alquenilo; O–, S– o N–alquinilo; o O–alquil–O–alquilo, en el que el alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser alquilo C1 a C10 sustituido o no sustituido o alquenilo y alquinilo C2 a C10. Modificaciones de 2' azúcar también incluyen pero no se limitan a $–O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $–O(CH_2)_nOCH_3$, $–O(CH_2)_nNH_2$, $–O(CH_2)_nCH_3$, $–O(CH_2)_nONH_2$, y $–O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10.

[0299] Otras modificaciones en la posición 2 'incluyen, pero no se limitan a: alquilo inferior C1 a C10, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O–alcarilo, O–aralquilo, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un oligonucleótido, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un oligonucleótido, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. También se pueden realizar modificaciones similares en otras posiciones del azúcar, particularmente la posición 3' del azúcar en el nucleótido terminal 3' o en los oligonucleótidos enlazados 2'–5' y la posición 5' del nucleótido terminal 5'. Los azúcares modificados también incluyen aquellos que contienen modificaciones en el oxígeno del anillo puente, tales como CH_2 y S. Los análogos de azúcar de nucleótidos también pueden tener miméticos de azúcar tales como restos ciclobutilo en lugar del azúcar pentofuranosilo. Existen numerosas patentes de Estados Unidos que enseñan la preparación de tales estructuras de azúcar modificadas y que detallan y describen una variedad de modificaciones de base, tales como las Patentes de Estados Unidos Nros. 4.981.957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786;

5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 4.845.205; 5,130,302; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5.594.121, 5.596.091; 5,614,617; 5,681,941; y 5.700.920, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0300] Los ejemplos de ácidos nucleicos que tienen restos de azúcar modificados incluyen, sin limitación, ácidos nucleicos que comprenden grupos sustituyentes de 5'–vinilo, 5'–metilo (R o S), 4'–S, 2'–F, 2'–OCH_3, y 2'–$O(CH_2)_2OCH_3$. El sustituyente en la posición 2' también se puede seleccionar entre alilo, amino, azido, tio, O–alilo, O–(alquilo C1–C10), OCF_3, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$–O–$N(R_m)(R_n)$, y O–CH_2–C(=O)–$N(R_m)(R_n)$, donde cada R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C1–C10 sustituido o no sustituido.

[0301] En determinadas formas de realización, los ácidos nucleicos descritos en el presente documento incluyen uno o más ácidos nucleicos bicíclicos. En ciertas de tales formas de realización, el ácido nucleico bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de ribosilo 4' y 2'. En determinadas formas de realización, los ácidos nucleicos proporcionados en este documento incluyen uno o más ácidos nucleicos bicíclicos en los que el puente comprende un ácido nucleico bicíclico de 4 'a 2'. Ejemplos de dichos ácidos nucleicos bicíclicos 4' a 2' incluyen, pero no se limitan a, una de las fórmulas: 4'–(CH_2)–O–2' (LNA); 4'–(CH_2)–S–2'; 4'–$(CH_2)_2$–O–2' (ENA); 4'–$CH(CH_3)$–O–2' y 4'–$CH(CH_2OCH_3)$–O–2', y análogos de los mismos (ver, Patente de Estados Unidos Nº 7.399.845); 4'–$C(CH_3)(CH_3)$–O–2' y análogos de los mismos, (véanse los documentos WO2009/006478, WO2008/150729, US2004/0171570, Patente de Estados Unidos No. 7.427.672, Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 209, 74, 118–134 y WO2008/154401). Véase también, por ejemplo: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455–456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607–3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633–5638; Kumar et al., Bioorg. Medicina. Chem. Lett., 1998, 8, 2219–2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035–10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (26) 8362–8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558–561; Braasch et al., Chem. Biol, 2001, 8, 1–7; Oram et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239–243; Patentes de Estados Unidos Nº 4.849.513; 5,015,733; 5,118,800; 5,118,802; 7.053.207; 6,268,490; 6,770,748; 6,794,499; 7.034.133; 6,525,191; 6,670,461; y 7.399.845; Publicaciones internacionales números WO2004/106356, WO1994/14226, WO2005/021570, WO2007/090071 y WO2007/134181; Publicaciones de patente de EE. UU. Números US2004/0171570, US2007/0287831 y US2008/0039618; Solicitudes Provisionales de EE.UU. Nos. 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787 y 61/099,844;

y solicitudes internacionales Nos. PCT/US2008/064591, PCT US2008/066154, PCT US2008/068922 y PCT/DK98/00393.

[0302] En determinadas formas de realización, los ácidos nucleicos comprenden ácidos nucleicos enlazados. Los ácidos nucleicos se pueden unir entre sí utilizando cualquier enlace entre ácidos nucleicos. Las dos clases principales de grupos de enlace entre ácidos nucleicos se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces entre ácidos nucleicos que contienen fósforo representativos incluyen, pero sin limitación, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioatos (P = S). Los grupos de unión entre ácidos nucleicos representativos que no contienen fósforo incluyen, pero no se limitan a, metilenmetilimino (–CH_2–N(CH_3)–O–CH_2–), tiodiéster (–OC(O)–S–), tionocarbamato (–OC(O)(NH)–S–); siloxano (–O–Si (H) 2–O–); y N,N*–dimetilhidrazina (–CH_2–N(CH_3)–N(CH_3)). En determinadas formas de realización, los enlaces entre ácidos nucleicos que tienen un átomo quiral se pueden preparar como una mezcla racémica, como enantiómeros separados, por ejemplo, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los ácidos nucleicos no naturales pueden contener una única modificación. Los ácidos nucleicos no naturales pueden contener múltiples modificaciones dentro de uno de los restos o entre diferentes restos.

[0303] Las modificaciones de fosfato de la cadena principal al ácido nucleico incluyen, pero no se limitan a metilfosfonato, fosforotioato, fosforamidato (puente o no puente), fosfotriéster, fosforoditioato, fosfoditioato y boranofosfato, y se pueden usar en cualquier combinación. También se pueden usar otros enlaces no fosfato.

[0304] En algunas formas de realización, las modificaciones de la cadena principal (por ejemplo, enlaces internucleotídicos de metilfosfonato, fosforotioato, fosforoamidato y fosforoditioato) pueden conferir actividad inmunomoduladora sobre el ácido nucleico modificado y/o mejorar su estabilidad in vivo.

[0305] En algunos casos, un derivado de fósforo (o grupo fosfato modificado) se une al azúcar o resto análogo de azúcar y puede ser un monofosfato, difosfato, trifosfato, alquilfosfonato, fosforotioato, fosforoditioato, fosforamidato o similares. Se pueden encontrar polinucleótidos ejemplares que contienen enlaces fosfato modificados o enlaces no fosfato en Peyrottes et al., 1996, Nucleic Acids Res. 24: 1841–1848; Chaturvedi et al., 1996, Nucleic Acids Res. 24:2318–2323; y Schultz et al., (1996) Nucleic Acids Res. 24:2966–2973; Matteucci, 1997, “Oligonucleotide Analogs: an Overview” in Oligonucleotides as Therapeutic Agents, (Chadwick and Cardew, ed.) John Wiley and Sons, New York, NY; Zon, 1993, “Oligonucleoside Phosphorothioates” in Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Synthesis and Properties, Humana Press, pp. 165–190; Miller et al., 1971, JACS 93:6657–

6665; Jager et al., 1988, Biochem. 27:7247–7246; Nelson et al., 1997, JOC 62:7278–7287; Patente de Estados Unidos N.º 5.453.496; y Micklefield, 2001, Curr. Medicina. Chem. 8: 1157–1179.

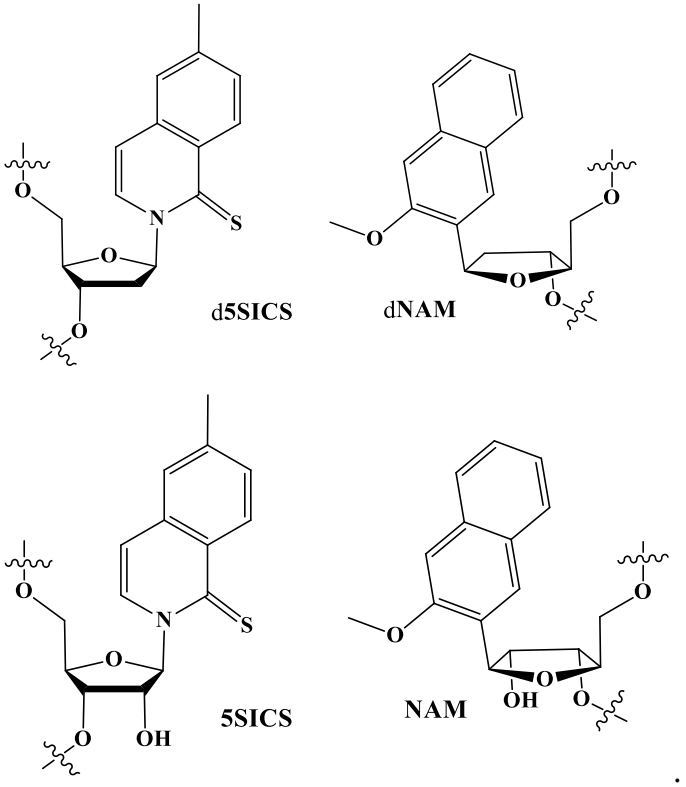
[0306] En algunos casos, la modificación del esqueleto comprende reemplazar el enlace fosfodiéster con un resto alternativo tal como un grupo aniónico, neutro o catiónico. Los ejemplos de tales modificaciones incluyen: enlace internucleosídico aniónico; modificación de fosforamidato de N3' a P5'; ADN de boranofosfato; prooligonucleótidos; enlaces internucleósidos neutros tales como metilfosfonatos; ADN unido a amida; enlaces metileno (metilimino); enlaces formacetal y tioformacetal; cadenas principales que contienen grupos sulfonilo; oligos morfolino; ácidos nucleicos peptídicos (PNA); y oligos de guanidina desoxirribonucleico cargados positivamente (DNG) (Micklefield, 2001, Current Medicinal Chemistry 8: 1157–1179). Un ácido nucleico modificado puede comprender un esqueleto quimérico o mixto que comprende una o más modificaciones, por ejemplo, una combinación de enlaces fosfato tales como una combinación de enlaces fosfodiéster y fosforotioato.

[0307] Los sustitutos del fosfato incluyen, por ejemplo, enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, enlaces internucleósidos de heteroátomo y alquilo o cicloalquilo mixtos, o uno o más enlaces internucleósidos heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. Estos incluyen los que tienen enlaces morfolino (formados en parte por la porción de azúcar de un nucleósido); cadenas principales de siloxano; cadenas principales de sulfuro, sulfóxido y sulfona; cadenas principales de formacetilo y tioformacetilo; cadenas principales de metileno formacetilo y tioformacetilo; cadenas principales que contienen alqueno; esqueletos de sulfamato; cadenas principales de metilenimino y metilenhidrazino; cadenas principales de sulfonato y sulfonamida; columna vertebral de amida; y otros que tienen partes componentes mezcladas de N, O, S y CH_2. Numerosas patentes de Estados Unidos describen cómo fabricar y utilizar estos tipos de reemplazos de fosfato e incluyen, pero no se limitan a las patentes de Estados Unidos números 5.034.506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,264,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5.602.240; 5,610,289; 5.602.240; 5.608.046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; y 5.677.439. También se entiende en un sustituto de nucleótido que tanto el azúcar como los restos fosfato del nucleótido pueden reemplazarse, por ejemplo, por un enlace de tipo amida (aminoetilglicina) (PNA). Patentes de Estados Unidos Nros. 5.539.082; 5,714,331; y 5.719.262 enseñan cómo fabricar y usar moléculas de PNA, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia. Véase también Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497–1500. También es posible unir otros tipos de

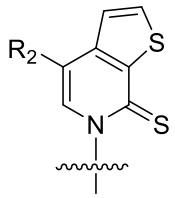
moléculas (conjugados) a nucleótidos o análogos de nucleótidos para mejorar, por ejemplo, la captación celular. Los conjugados se pueden unir químicamente al nucleótido o análogos de nucleótidos. Dichos conjugados incluyen, pero no se limitan a, restos de lípidos tales como un resto de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553–6556), ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1994, 4, 1053–1060), un tioéter, por ejemplo, hexil–S–tritiltiol (Manoharan et al., Ann. KY. Acad. Sci., 1992, 660, 306–309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3, 2765–2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533–538), una cadena alifática, por ejemplo, residuos de dodecandiol o undecilo (Saison–Behmoaras et al., EM5OJ, 1991, 10, 1111–1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327–330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49–54), un fosfolípido, por ejemplo, di–hexadecil–rac–glicerol o l–di–O–hexadecil–rac–glicero–SH–fosfonato de trietilamonio (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651 –3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777–3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 19 95, 14, 969–973), o ácido adamantano acético (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651–3654), un resto palmitilo (Mishra et al., Biochem. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229–237), o una fracción octadecilamina o hexilaminocarbonil oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923–937). Numerosas patentes de Estados Unidos enseñan la preparación de tales conjugados e incluyen, pero no se limitan a, las patentes de Estados Unidos Nros. 4,828,979; 4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717, 5,580,731; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,082,830; 5,112,963; 5,214,136; 5,245,022; 5,254,469; 5,258,506; 5,262,536; 5,272,250; 5,292,873; 5,317,098; 5,371,241, 5,391,723; 5,416,203, 5,451,463; 5,510,475; 5,512,667; 5,514,785; 5,565,552; 5,567,810; 5,574,142; 5,585,481; 5,587,371; 5,595,726; 5,597,696; 5,599,923; 5,599,928 y 5,688,941.

[0308] En algunos casos, los ácidos nucleicos no naturales forman además pares de bases no naturales. Los ejemplos de nucleótidos no naturales capaces de formar un par de bases de ADN o ARN (UBP) no natural en condiciones in vivo incluyen, pero no se limitan a TPT3, dTPT3, 5SICS, d5SICS, NaM, dNaM, CNMO, dCNMO y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de nucleótidos no naturales capaces de formar UBP no naturales que pueden usarse para preparar los conjugados de IL–15 descritos en este documento se pueden encontrar en Dien et al., J Am Chem Soc., 2018, 140: 16115–16123; Feldman et al., J Am Chem Soc, 2017,

139: 11427–11433; Ledbetter et al., J Am Chem Soc., 2018, 140: 758–765; Dhami et al., Nucleic Acids Res. 2014, 42: 10235–10244; Malyshev et al., Nature, 2014, 509: 385–388; Betz et al., J Am Chem Soc., 2013, 135: 18637–18643; Lavergne et al., J Am Chem Soc. 2013, 135: 5408–5419; y Malyshev et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 12005–12010. En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales incluyen:

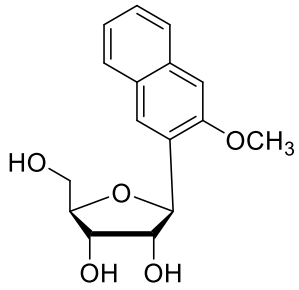
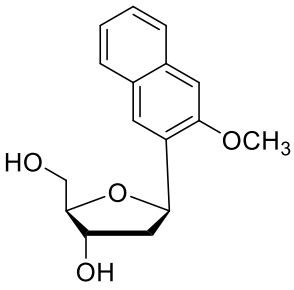
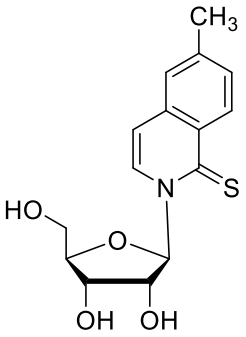
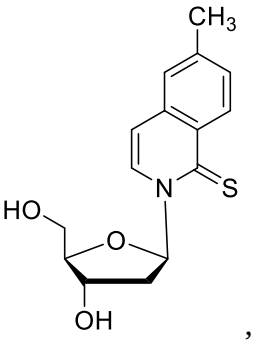
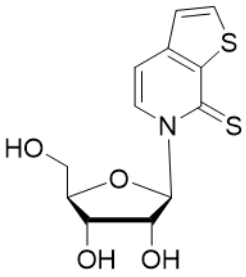
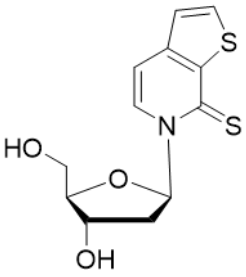
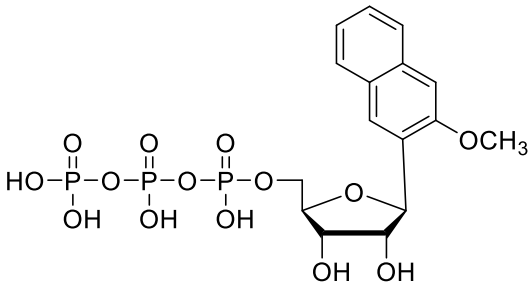
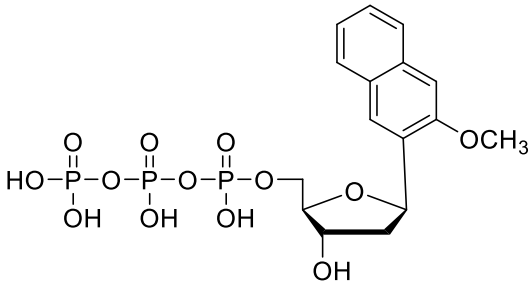
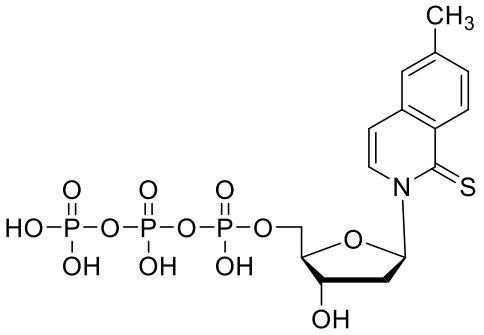


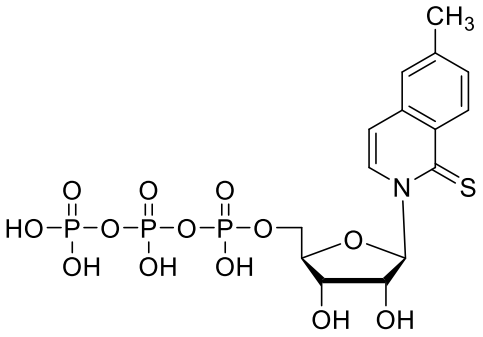
[0309] En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que pueden usarse para preparar los conjugados de IL–15 descritos en este documento pueden derivarse de un compuesto de fórmula



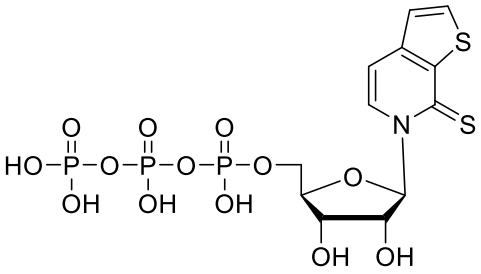
en donde R_2 se selecciona de te grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, metanotiol, metanseleno, halógeno, ciano y azido; y

la línea ondulada indica un enlace a un ribosilo o 2'–desoxirribosilo, en el que el grupo 5'–hidroxi del resto ribosilo o 2'–desoxirribosilo está en forma libre, o está opcionalmente unido a un grupo monofosfato, difosfato o trifosfato.

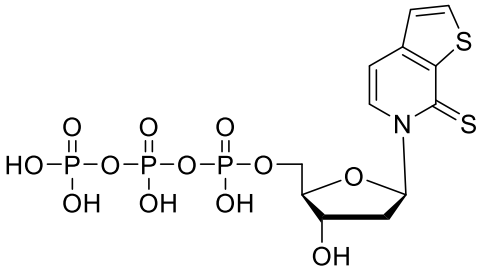
[0310] En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que se pueden usar para preparar los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento se pueden derivar de  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que se pueden usar para preparar los conjugados de IL–15 revelados en el presente documento incluyen  ,  ,  ,



,



y



o sus sales.

[0311] En algunas formas de realización, un par de bases no natural genera un aminoácido no natural descrito en Dumas et al., "Designing logical codon reassignment – Expanding the chemistry in biology," *Chemical Science*, 6: 50–69 (2015).

[0312] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en la citoquina (por ejemplo, el polipéptido de IL) por un codón sintético que comprende un ácido nucleico no natural. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en la citoquina por un par de sintetasa/tARN ortogonal modificado. Tales pares ortogonales comprenden una sintetasa no natural que es capaz de cargar el tARN no natural con el aminoácido no natural, mientras minimiza la carga de a) otros aminoácidos endógenos en el tARN no natural y b) aminoácidos no naturales en otros tARN endógenos. Tales pares ortogonales comprenden tARNs que son capaces de ser cargados por la sintetasa no natural, mientras evitan ser cargados con a) otros aminoácidos endógenos por sintetasas endógenas. En algunas formas de realización, estos pares se identifican de varios organismos, tales como bacterias, levadura, Archaea o fuentes humanas. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal comprende componentes de un organismo simple. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal comprende componentes de dos diferentes organismos. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/tARN ortogonal que comprenden componentes que antes de la modificación, promueven la traducción de dos diferentes aminoácidos. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una alanina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una arginina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una asparagina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una ácido

aspártico sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una cisteína sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una glutamina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una ácido glutámico sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una histidina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una leuquina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una isoleuquina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una lisina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una metionina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una fenilalanina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una prolina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una serina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una treonina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una triptófano sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una tirosina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una valina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una fosfoserina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN de alanina modificado. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con arginina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con asparagina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con ácido aspártico tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con cisteína tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con glutamina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con ácido glutámico tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con histidina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con leuquina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con isoleuquina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con lisina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con metionina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con fenilalanina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con prolina tARN.

En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con serina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con treonina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con triptófano tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con tirosina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con valina tARN. En algunas formas de realización, un tARN ortogonal es un tARN modificado con fosfoserina tARN.

[0313] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora en la ciotquina (por ejemplo, el polipéptido de IL) por un par de aminoacilo (aaRS o RS)–tARN sintetasa–tARN. Los ejemplos de pares de aaRS–tARN incluyen, pero sin limitación, pares de Metanococcus jannaschii (Mj–Tir) aaRS/tARN, pares de *E. coli* TirRS (Ec–Tir)/*B. stearotermofilus* tARNCUA, pares de *E. coli* LeuRS (Ec–Leu)/*B. stearotermofil*us tARNCUA y pares de pirrolisilo–tARN. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en la ciotquina (por ejemplo, el polipéptido de IL) por un par de Mj–TirRS/tARN. Los UAAs de ejemplo que se podían incorporar por un par de Mj–TirRS/tARN incluyen, pero sin limitación, derivados para–sustituidos de fenilalanina tales como p–aminofenilalanina y p–metoifenilalanina; derivados meta–sustituidos de tirosina tales como 3–aminotirosina, 3–nitrotirosina, 3,4–dihidroxifenilalanina y 3–yodotirosina; fenilselenocisteína; p–boronofenilalanina; y o–nitrobenciltirosina.

[0314] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora en la ciotquina (por ejemplo, el polipéptido de IL) por un par de Ec–Tyr/tARNCUA o Ec–Leu/tARNCUA. Los ejemplos de UAAs que se podían incorporar por un participación de Ec–Tyr/tARNCUA o Ec–Leu/tARNCUA incluyen, pero sin limitación, derivados de fenilalanina que cnotienen sustituyentes de benzofenona, cetona, yoduro o azida; O–propargiltirosina; ácido α–aminocaprílico, O–metil tirosina, O–nitrobencil cisteína; y ácido 3–(naftalen–2–ilamino)–2–amino–propanoico.

[0315] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citoquina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par de pirrolisil–tARN. En algunos casos, el PylRS se obtiene de una arquebacteriana, por ejemplo, de una arquebacteriana metanogénica. En algunos casos, el PylRS se obtiene de Methanosarcina barkeri, Methanosarcina mazei o Methanosarcina acetivorans. Los UAA ejemplares que pueden incorporarse mediante un par pirrolisil–tARN incluyen, pero no se limitan a, lisinas sustituidas con amida y carbamato tales como ácido 2–amino–6–((R)–tetrahidrofuran–2–carboxamido)hexanoico, N–ε –D–prolil–L–lisina y N–ε–ciclopentiloxicarbonil–L–lisina; N–ε–acriloil–L–lisina; N–ε–[(1–(6–

nitrobenzo[d][1,3]dioxol–5–il)etoxi)carbonil]–L–lisina; y N–ε–(1–metilciclopro–2–enocarboxamido)lisina. En algunas formas de realización, los conjugados de IL–15 descritos en este documento pueden prepararse mediante el uso de ARNt de M. mazei que se carga selectivamente con un aminoácido no natural como N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) por la pirrolisil–tARN sintetasa de M. barkeri (Mb PylRS). Los expertos en la técnica conocen otros métodos, como los descritos en Zhang et al., Nature 2017, 551 (7682): 644–647.

[0316] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en una citoquina descrita en el presente documento (por ejemplo, el polipéptido de IL) por una sintetasa revelada en US 9,988,619 y US 9,938,516.

[0317] La célula huésped en la que se introducen las construcciones o vectores descritos en este documento se cultiva o se mantiene en un medio adecuado de manera que se produzcan el ARNt, el ARNt sintetasa y la proteína de interés. El medio también comprende el o los aminoácidos no naturales de modo que la proteína de interés incorpora el o los aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, también está presente en la célula huésped un transportador de nucleósido trifosfato (NTT) de bacterias, plantas o algas. En algunas formas de realización, los conjugados de IL–15 descritos en este documento se preparan mediante el uso de una célula huésped que expresa una NTT. En algunas formas de realización, el transportador de nucleótido nucleósido trifosfato usado en la célula huésped puede seleccionarse de TpNTT1, TpNTT2, TpNTT3, TpNTT4, TpNTT5, TpNTT6, TpNTT7, TpNTT8 (T. pseudonana), PtNTTT4, PtNtTT1, PtNTTT4 (P. tricornutum), GsNTT (Galdieria sulphuraria), AtNTT1, AtNTT2 (Arabidopsis thaliana), CtNTT1, CtNTT2 (Chlamydia trachomatis), PamNTT1, PamNTT2 (Protochlamydia amebophilaki) (Caedwacteri) probófilo (Caedwacteri), Ccwacteria. En algunas formas de realización, la NTT se selecciona entre PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5 y PtNTT6. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT1. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT2. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT3. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT4. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT5. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT6. Otros NTT que pueden usarse se describen en Zhang et al., Nature 2017, 551 (7682): 644–647; Malyshev y col. Nature 2014 (509 (7500), 385–388; y Zhang et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: 1317–1322.

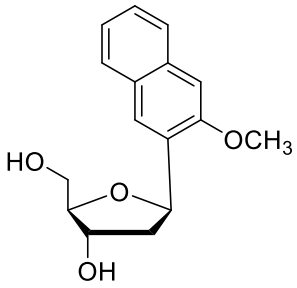
[0318] El par ortogonal de tARN sintetasa/tARN carga un tARN con un aminoácido no natural e incorpora el aminoácido no natural en la cadena polipeptídica en respuesta al codón. Los pares de aaRS–tARN ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pares de aaRS/tARN de Methanococcus jannaschii (Mj–Tyr), E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus

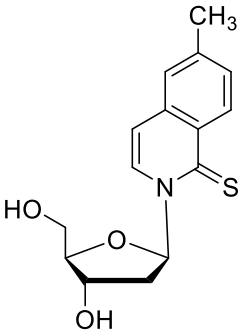
tARNCUA pares, E. coli LeuRS (Ec–Leu)/B. pares stearothermophilus tARNCUA y pares pirrolisil–tARN. Otros pares de aaRS–tARN que pueden usarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen los derivados de M. mazei los descritos en Feldman et al., J Am Chem Soc., 2018 140: 1447–1454; y Zhang et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: 1317–1322.

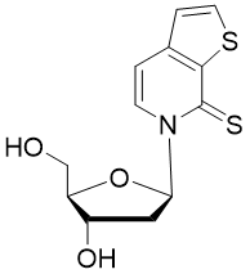
[0319] En algunas formas de realización se proporcionan métodos para preparar los conjugados de IL–15 descritos en el presente documento en un sistema celular que expresa una NTT y una tARN sintetasa. En algunas formas de realización descritas en el presente documento, la NTT se selecciona de PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5 y PtNTT6, y la tARN sintetasa se selecciona de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus y M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT1 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT2 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT3 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT3 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT4 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT5 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei. En algunas formas de realización, la NTT es PtNTT6 y la tARN sintetasa se deriva de Methanococcus jannaschii, E. coli TyrRS (Ec–Tyr)/B. stearothermophilus o M. mazei.

[0320] En algunas formas de realización, los conjugados de IL–15 descritos en este documento se pueden preparar en una célula, como E. coli, que comprende (a) un transportador de nucleótidos trifosfato PtNTT2 (que incluye una variante truncada en la que los primeros 65 residuos de aminoácidos del proteínas de longitud completa se eliminan), (b) un plásmido que comprende un oligonucleótido de doble hebra que codifica una variante de IL–15 que tiene una secuencia de aminoácidos deseada y que contiene un par de bases no natural que comprende un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural para proporcionar un codón en la posición deseada en la que se incorporará un aminoácido no natural, como N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK), (c) un plásmido que codifica un tARN derivado de M. mazei y que comprende un nucleótido no natural para proporcionar un anticodón reconocido

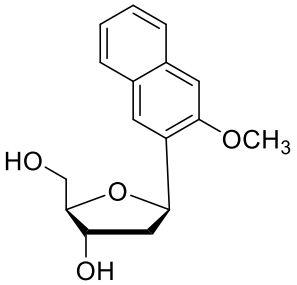
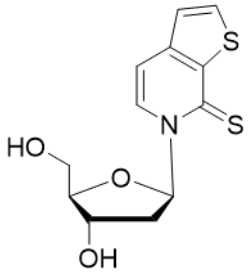
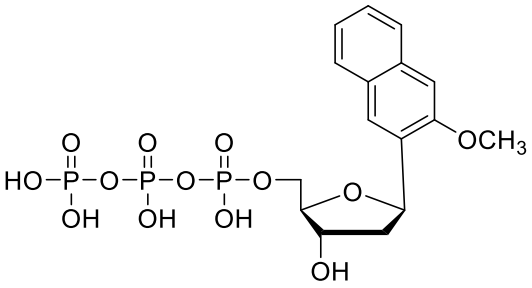
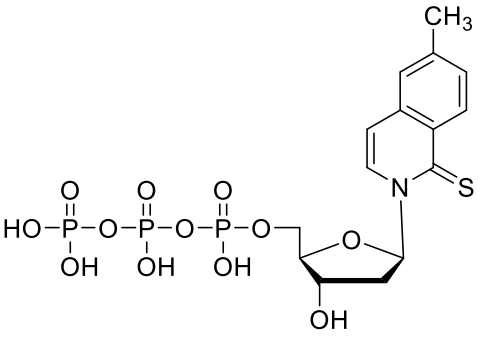
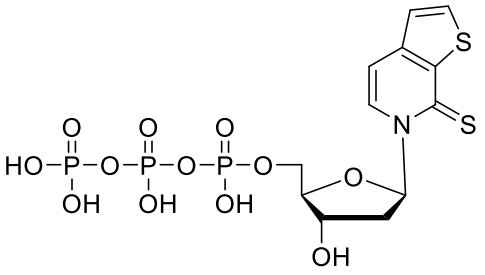
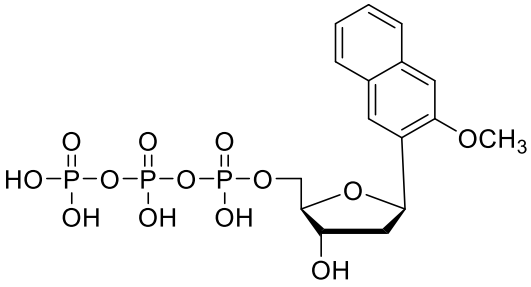
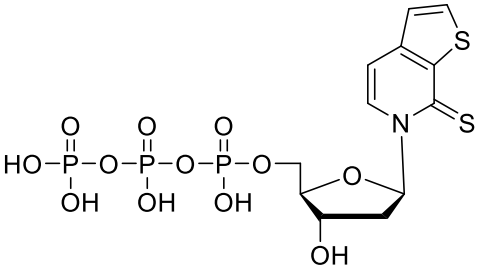
(al codón de la variante de IL–15) en lugar de su secuencia nativa, y (d) un plásmido que codifica una pirrolisil–tARN sintetasa derivada de M. barkeri (Mb PylRS), que puede ser el mismo plásmido que codifica des el tARN o un plásmido diferente. En algunas formas de realización, la célula se complementa además con desoxirrib trifosfatos que comprenden una o más bases no naturales. En algunas formas de realización, la célula se complementa además con ribotrifosfatos que comprenden una o más bases no naturales. En algunas formas de realización, las células se complementan además con uno o más aminoácidos no naturales, tales como N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK). En algunas formas de realización, el oligonucleótido bicatenario que codifica la secuencia de aminoácidos de la variante de IL–15 deseada contiene un codón AXC en, por ejemplo, la posición 18, 25, 46, 53, 77 u 83 de la secuencia que codifica el proteína que tiene SEQ ID NO: 1 o en la posición 19, 26, 47, 54, 78 u 84 de la secuencia que codifica la proteína que tiene SEQ ID NO: 3, en la que X es un nucleótido no natural. En algunas formas de realización, la célula comprende además un plásmido, que puede ser el plásmido de expresión de la proteína u otro plásmido, que codifica un gen de ARNt ortogonal de M. mazei que comprende un anticodón GYT que se empareja con AXC en lugar de su secuencia nativa, donde Y es un nucleótido no natural que es complementario y puede ser igual o diferente que el nucleótido no natural en el codón. En algunas formas de realización, el nucleótido no natural en el codón es diferente y complementario del nucleótido no natural en el anti–codón. En algunas formas de realización, el nucleótido no natural del codón es el mismo que el nucleótido no natural del anticodón. En algunas formas de realización, el primer y el segundo nucleótido no natural que comprenden el par de bases no naturales en el oligonucleótido bicatenario se pueden derivar de

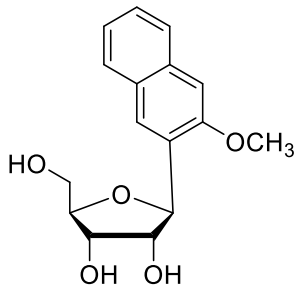


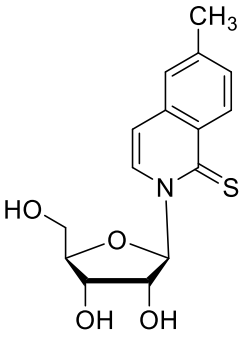
,


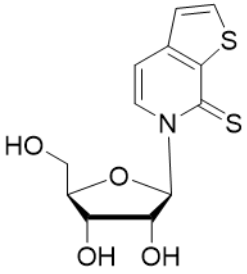
y


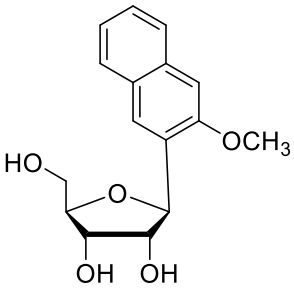
. En algunas formas de realización, el primer y el segundo nucleótido no natural que comprenden el par de bases no

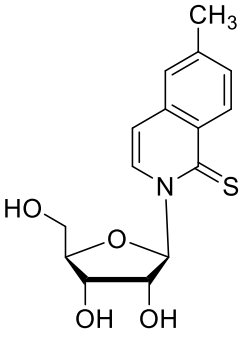
naturales en el oligonucleótido bicatenario se pueden derivar de  y  . En algunas formas de realización, los trifosfatos del primer y el segundo nucleótido no natural incluyen,  ,  y  o sus sales. En algunas formas de realización, los trifosfatos del primer y el segundo nucleótido no natural incluyen,  y  o sus sales. En algunas formas de realización, el oligonucleótido bicatenario derivado de ARNm que comprende un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural puede comprender un codón que comprende un nucleótido no natural derivado de

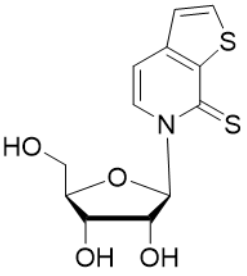


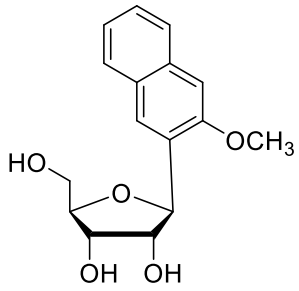
, 

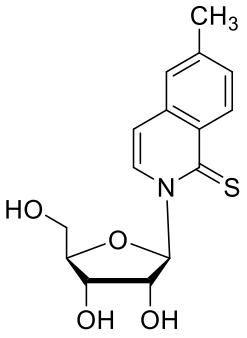
y 

. En algunas formas de realización, el tARN de M. mazei puede comprender un anticodón que comprende un nucleótido no natural que reconoce el codón que comprende el nucleótido no natural del ARNm. El anticodón en el tARN de M. mazei puede comprender un nucleótido no natural derivado de 

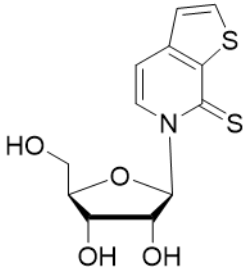
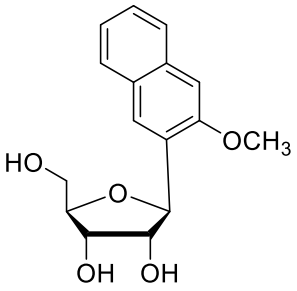
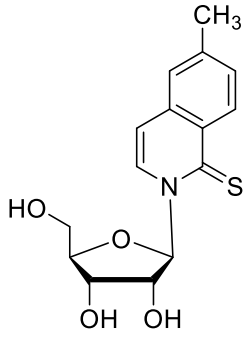
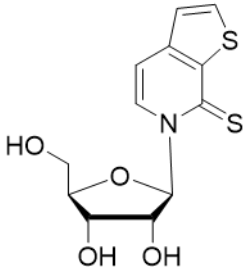
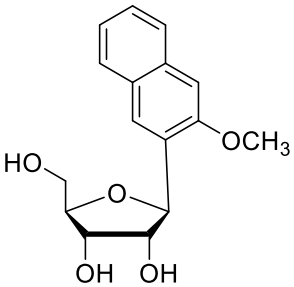
, 

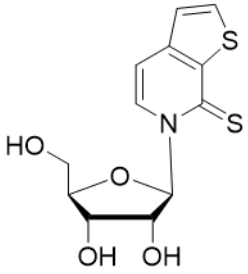
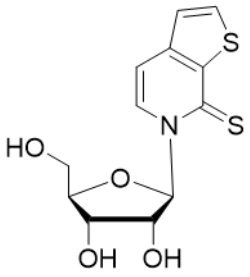
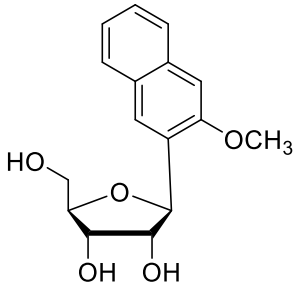
y 

. En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de 

. En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de 

. En algunas formas de realización, el ARNm

comprende un nucleótido no natural derivado de  . En algunas formas de realización, el tARN comprende un nucleótido no natural derivado de  . En algunas formas de realización, el tARN comprende un nucleótido no natural derivado de  . En algunas formas de realización, el tARN comprende un nucleótido no natural derivado de  . En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de  y el tARN comprende

un nucleótido no natural derivado de  . En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de  y el tARN comprende un nucleótido no natural derivado de  .

La célula huésped se cultiva en un medio que contiene los nutrientes apropiados y se complementa con (a) los trifosfatos de los desoxirribonucleósidos que comprenden una o más bases no naturales que son necesarias para la replicación del plásmido o plásmidos que codifican el gen de la citoquina que alberga el codón, (b) los trifosfatos de los ribonucleósidos que comprenden una o más bases no naturales necesarias para la transcripción de (i) el mRNA correspondiente a la secuencia codificante de la citoquina y que contiene el codón que comprende una o más bases no naturales, y (ii) el tARN que contiene el anticodón que comprende una o más bases no naturales, y (c) los aminoácidos no naturales que se incorporarán a la secuencia polipeptídica de la citoquina de interés. A continuación, las células huésped se mantienen en condiciones que permitan la expresión de la proteína de interés.

[0321] La proteína resultante que comprende uno o más aminoácidos no naturales, AzK por ejemplo, que se expresa se puede purificar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y luego se puede dejar reaccionar con un alquino, como DBCO. que comprende una cadena de PEG que tiene un peso molecular medio deseado como se describe en este documento, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, para producir los conjugados de IL–15 descritos en este documento. Los expertos en la técnica conocen otros métodos, tales como los descritos en Zhang et al., Nature 2017, 551 (7682): 644–647; WO

2015157555; WO 2015021432; WO 2016115168; WO 2017106767; WO 2017223528; WO 2019014262; WO 2019014267; WO 2019028419; y WO2019/028425.

[0322] Alternativamente, se prepara un polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) que comprende un aminoácido no natural mediante la introducción de las construcciones de ácido nucleico descritas en este documento que comprenden el ARNt y la aminoacil ARNt sintetasa y que comprende una secuencia de ácido nucleico de interés con una o más codones ortogonales (de parada) en marco en una célula huésped. La célula huésped se cultiva en un medio que contiene los nutrientes apropiados, se suplementa con (a) los trifosfatos de los desoxirribonucleósidos que comprenden una o más bases no naturales necesarias para la replicación del plásmido o plásmidos que codifican el gen de la citoquina que alberga el nuevo codón y anticodón, (b) los trifosfatos de los ribonucleósidos requeridos para la transcripción del ARNm correspondiente a (i) la secuencia de citoquina que contiene el codón, y (ii) el ARNt ortogonal que contiene el anticodón, y (c) el aminoácido o aminoácidos no naturales. A continuación, las células huésped se mantienen en condiciones que permitan la expresión de la proteína de interés. El o los aminoácidos no naturales se incorporan a la cadena polipeptídica en respuesta al codón no natural. Por ejemplo, se incorporan uno o más aminoácidos no naturales en el polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15). Alternativamente, se pueden incorporar dos o más aminoácidos no naturales en el polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) en dos o más sitios de la proteína.

[0323] Una vez que el polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) que incorpora el aminoácido o los aminoácidos no naturales se ha producido en la célula huésped, puede extraerse de la misma mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica, que incluyen enzimáticas, químicas y/o lisis osmótica y alteración física. El polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL–15) se puede purificar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica tales como cromatografía de intercambio iónico preparativa, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad o cualquier otra técnica adecuada conocida por los expertos en la técnica.

[0324] Las células huésped adecuadas pueden incluir células bacterianas (por ejemplo, E. coli, BL21 (DE3)), pero las células huésped más adecuadas son células eucariotas, por ejemplo células de insectos (por ejemplo, Drosophila como Drosophila melanogaster), células de levadura, nematodos (por ejemplo, C. elegans), ratones (por ejemplo, Mus musculus) o células de mamíferos (como células de ovario de hámster chino (CHO) o células COS, células 293T humanas, células HeLa, células NIH 3T3 y células de eritroleucemia de ratón (MEL)) o células humanas u otras células eucariotas. Los expertos en la técnica conocen otras células huésped

adecuadas. De forma adecuada, la célula huésped es una célula de mamífero, como una célula humana o una célula de insecto. En algunas formas de realización, las células hospedadoras adecuadas comprenden E. coli.

[0325] Otras células huésped adecuadas que pueden usarse generalmente en las formas de realización de la invención son las mencionadas en la sección de ejemplos. El ADN del vector se puede introducir en las células huésped mediante técnicas convencionales de transformación o transfección. Como se usa en este documento, los términos “transformación” y “transfección” están destinados a referirse a una variedad de técnicas bien reconocidas para introducir una molécula de ácido nucleico extraña (por ejemplo, ADN) en una célula huésped, incluyendo fosfato de calcio o cloruro de calcio coprecipitación, transfección mediada por DEAE–dextrano, lipofección o electroporación. Los métodos adecuados para transformar o transfectar células huésped son bien conocidos en la técnica.

[0326] Cuando se crean líneas celulares, generalmente se prefiere que se preparen líneas celulares estables. Para la transfección estable de células de mamíferos, por ejemplo, se sabe que, dependiendo del vector de expresión y la técnica de transfección usada, solo una pequeña fracción de células puede integrar el ADN extraño en su genoma. Para identificar y seleccionar estos integrantes, generalmente se introduce un gen que codifica un marcador seleccionable (por ejemplo, para la resistencia a antibióticos) en las células huésped junto con el gen de interés. Los marcadores seleccionables preferidos incluyen aquellos que confieren resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato. Las moléculas de ácido nucleico que codifican un marcador seleccionable pueden introducirse en una célula huésped en el mismo vector o pueden introducirse en un vector separado. Las células transfectadas de manera estable con la molécula de ácido nucleico introducida pueden identificarse mediante la selección de fármacos (por ejemplo, las células que han incorporado el gen marcador seleccionable sobrevivirán, mientras que las otras células mueren).

[0327] En una realización, las construcciones descritas en el presente documento se integran en el genoma de la célula huésped. Una ventaja de la integración estable es que se logra la uniformidad entre células o clones individuales. Otra ventaja es que se puede realizar la selección de los mejores productores. Por consiguiente, es deseable crear líneas celulares estables. En otra realización, las construcciones descritas en el presente documento se transfectan en una célula huésped. Una ventaja de transfectar las construcciones en la célula huésped es que se pueden maximizar los rendimientos de proteínas. En un aspecto, se describe una célula que comprende la construcción de ácido nucleico o el vector aquí descrito.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

[0328] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica y las formulaciones descritas en el presente documento se administran a un sujeto mediante múltiples vías de administración, que incluyen, entre otras, vías de administración parenteral, oral o transdérmica. En algunos casos, la administración parenteral comprende la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracerebral, intranasal, intraarterial, intraarticular, intradérmica, intravítrea, intraósea, intraperitoneal o intratecal. En algunos casos, la composición farmacéutica se formula para administración local. En otros casos, la composición farmacéutica se formula para administración sistémica.

[0329] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, dispersiones liposomales, aerosoles, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, liberación pulsátil formulaciones y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[0330] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen un vehículo o materiales de vehículo seleccionados sobre la base de la compatibilidad con la composición descrita en este documento y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Los materiales portadores farmacéuticamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, taurocólico. ácido, fosfatidilcolina, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, celulosa y conjugados de celulosa, azúcares estearoil lactilato de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado y similares. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nine 19th Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975, Liberman, DECIR AH y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980, y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima edición (Lippincott Williams y Wilkins 1999).

[0331] En algunos casos, la composición farmacéutica se formula como un inmunoliposoma, que comprende una pluralidad de conjugados de IL–15 unidos directa o indirectamente a la bicapa lipídica de liposomas. Los lípidos ejemplares incluyen, pero no se

limitan a, ácidos grasos; fosfolípidos; esteroles como colesteroles; esfingolípidos como esfingomielina; glucoesfingolípidos tales como gangliósidos, globósidos y cerebrósidos; aminas tensioactivas tales como aminas estearilo, oleílo y linoleílo. En algunos casos, el lípido comprende un lípido catiónico. En algunos casos, el lípido comprende un fosfolípido. Los fosfolípidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a ácido fosfatídico ("PA"), fosfatidilcolina ("PC"), fosfatidilglicerol ("PG"), fofatidiletanolamina ("PE"), fofatidilinositol ("PI") y fosfatidilserina ("PS"), esfingomielina (incluyendo esfingomielina de cerebro), lecitina, lisolecitina, lisofosfatidiletanolamina, cerebrósidos, diaraquidoilfosfatidilcolina ("DAPC"), didecanoil–L–alfa–fosfatidilcolina ("DDPC"), dielaidoilfosfatidilcolina ("DEPC"), dilauroilfosfatidilcolina ("DLPC"), dilinoleoilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina ("DMPC"), dioleoilfosfatidilcolina ("DOPC"), dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC"), diestearoilfosfatidilcolina ("DSPC"), 1–palmitoil–2–oleoil–fosfatidilcolina ("POPC"), diaraquidoilfosfatidilglicerol ("DAPG"), didecanoil–L–alfa–fosfatidilglicerol ("DDPG"), dielaidoilfosfatidilglicerol ("DEPG"), dilauroilfosfatidilglicerol ("DLPG"), dilinoleoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol ("DMPG"), dioleoilfosfatidilglicerol ("DOPG"), dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG"), diestearoilfosfatidilglicerol ("DSPG"), 1–palmitoil–2–oleoil–fosfatidilglicerol ("POPG"), diaraquidoilfosfatidiletanolamina ("DAPE"), didecanoil–L–alfa–fosfatidiletanolamina ("DDPE"), dielaidoilfosfatidiletanolamina ("DEPE"), dilauroilfosfatidiletanolamina ("DLPE"), dilinoleoilfosfatidiletanolamina, dimiristoilfosfatidiletanolamina ("DMPE"), dioleoilfosfatidiletanolamina ("DOPE"), dipalmitoilfosfatidiletanolamina ("DPPE"), diestearoilfosfatidiletanolamina ("DSPE"), 1–palmitoil–2–oleoil–fosfatidiletanolamina ("POPE"), diaraquidoilfosfatidilinositol ("DAPI"), didecanoil–L–alfa–fosfatidilinositol ("DDPI"), dielaidoilfosfatidilinositol ("DEPI"), dilauroilfosfatidilinositol ("DLPI"), dilinoleoilfosfatidilinositol, dimiristoilfosfatidilinositol ("DMPI"), dioleoilfosfatidilinositol ("DOPI"), dipalmitoilfosfatidilinositol ("DPPI"), diestearoilfosfatidilinositol ("DSPI"), 1–palmitoil–2–oleoil–fosfatidilinositol ("POPI"), diaraquidoilfosfatidilserina ("DAPS"), didecanoil–L–alfa–fosfatidilserina ("DDPS"), dielaidoilfosfatidilserina ("DEPS"), dilauroilfosfatidilserina ("DLPS"), dilinoleoilfosfatidilserina, dimiristoilfosfatidilserina ("DMPS"), dioleoilfosfatidilserina ("DOPS"), dipalmitoilfosfatidilserina ("DPPS"), diestearoilfosfatidilserina ("DSPS"), 1–palmitoil–2–oleoil–fosfatidilserina ("POPS"), diaraquidoil esfingomielina, didecanoil esfingomielina, dielaidoil esfingomielina, dilauroil esfingomielina, dilinoleoil esfingomielina, dimiristoil esfingomielina, esfingomielina, dioleoil esfingomielina, dipalmitoil esfingomielina, diestearoil sfingomielina y 1–palmitoil–2–oleoil–esfingomielina.

[0332] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen además agentes de ajuste del pH o agentes tamponantes que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico, bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris–hidroximetilaminometano, y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

[0333] En algunos casos, la formulación farmacéutica incluye una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolaridad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

[0334] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, azúcares como trehalosa, sacarosa, manitol, sorbitol, maltosa, glucosa o sales como fosfato de potasio, citrato de sodio, sulfato de amonio y/u otros agentes como heparina para aumentar la solubilidad y la estabilidad in vivo de los polipéptidos.

[0335] En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas incluyen además diluyentes que se utilizan para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, una solución salina tamponada con fosfato. En ciertos casos, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crean un volumen suficiente para una mezcla homogénea para el llenado de la cápsula. Dichos compuestos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina como Avicel®, fosfato cálcico dibásico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato tricálcico, fosfato cálcico, lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización, almidón pregelatinizado, azúcar comprimible., tales como Di–Pac® (Amstar), manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes a base de sacarosa, azúcar de repostería, sulfato de calcio monobásico monohidrato, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio trihidrato, dextratos, cereal hidrolizado, sólidos de celulosa, amulosa, carbonato de calcio, glicina, caolín, manitol, cloruro de sodio, inositol, bentonita y similares. En algunas formas de realización, los conjugados de IL–15 descritos en este documento pueden usarse en formulaciones farmacéuticas que comprenden histidina, sorbitol y polisorbato 80, o cualquier combinación

que proporcione una formulación estable y se pueda administrar a sujetos que lo necesiten. En una realización, los conjugados de IL–15 descritos en el presente documento pueden presentarse como un producto farmacéutico terminado en un recipiente adecuado, tal como un vial, como sigue: conjugado de IL–15 (aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg); L–histidina (de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg); clorhidrato de L–histidina (aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg); sorbitol (de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg); y polisorbato 80 (de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,2 mg); con una cantidad suficiente de agua para inyección para proporcionar una formulación líquida adecuada para su uso en los métodos descritos.

[0336] En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas incluyen agentes de desintegración o desintegrantes para facilitar la ruptura o desintegración de una sustancia. El término “desintegrar” incluye tanto la disolución como la dispersión de la forma de dosificación cuando entra en contacto con el fluido gastrointestinal. Ejemplos de agentes de desintegración incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón natural como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio como Promogel® o Explotab®, una celulosa como una madera producto, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka–Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o un celulosa reticulada, como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac–Di–Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato como el ácido algínico o una sal del ácido algínico como el alginato de sodio, una arcilla como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma como agar, guar, algarroba, Karaya, pectina, o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

[0337] En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas incluyen agentes de relleno tales como lactosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

[0338] Los lubricantes y deslizantes también se incluyen opcionalmente en las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento para prevenir, reducir o inhibir la

adhesión o fricción de materiales. Ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, un hidrocarburo tal como aceite mineral o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus metales alcalinos y alcalinotérreos. sales metálicas, como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leuquina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG–4000) o un metoxipolietilenglicol como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, lauril sulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal como Syloid™, Cab–O–Sil®, un almidón como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.

[0339] Los plastificantes incluyen compuestos usados para ablandar el material de microencapsulación o recubrimientos de película para hacerlos menos frágiles. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa y triacetina. Los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o humectantes.

[0340] Los solubilizadores incluyen compuestos tales como triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, lauril sulfato de sodio, doccusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N–metilpirrolidona, N–hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil–etil–hidroxipropilo. –butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200–600, glicofurol, transcutol, propilenglicol y dimetilisorbida y similares

[0341] Los estabilizadores incluyen compuestos tales como agentes antioxidantes, tampones, ácidos, conservantes y similares. Los estabilizadores ejemplares incluyen clorhidrato de L–arginina, trometamina, albúmina (humana), ácido cítrico, alcohol bencílico, fenol, bifosfato disódico deshidratado, propilenglicol, metacresol o m–cresol, acetato de zinc, polisorbato 20 o Tween® 20, o trometamol.

[0342] Los agentes de suspensión incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol de peso molecular, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener peso molecular de glicol de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroximetilcelulosa estearato, polisorbato–80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas,

tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos, incluida goma xantano, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato–80, alginato de sodio, polietoxilado de sorbitano monolaurato sorbitano y similares.

[0343] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen además diluyentes que se utilizan para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, una solución salina tamponada con fosfato.

[0344] Los estabilizadores incluyen compuestos tales como agentes antioxidantes, tampones, ácidos, conservantes y similares. Los estabilizadores ejemplares incluyen clorhidrato de L–arginina, trometamina, albúmina (humana), ácido cítrico, alcohol bencílico, fenol, bifosfato disódico deshidratado, propilenglicol, metacresol o m–cresol, acetato de zinc, polisorbato 20 o Tween® 20, o trometamol.

[0345] Los tensioactivos incluyen compuestos tales como lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbatos, polaxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares. Los tensioactivos adicionales incluyen glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60) y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. A veces, se incluyen tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines.

Regímenes terapéuticos

[0346] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran para aplicaciones terapéuticas. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más. La composición farmacéutica se administra diariamente, todos los días, cada día alterno, cinco días a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, dos semanas al mes, tres semanas al mes, una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, o más. La composición farmacéutica se administra durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años o más.

[0347] En el caso de que el estado del paciente mejore, según el criterio del médico, la administración de la composición se administra de forma continua, alternativamente, la dosis de la composición que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, unas "vacaciones de drogas"). En algunas formas de realización, la duración de la suspensión del fármaco varía entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante las vacaciones de un medicamento es del 10% al 100%, incluyendo, solo a modo de ejemplo, el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.

[0348] Una vez que se produjo la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento de ser necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración o ambas se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel al que se retiene la enfermedad, trastorno o condición mejorados.

[0349] En algunas formas de realización, la cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesita de tratamiento, pero, sin embargo, se determina rutinariamente de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares alrededor del caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se trata. En algunas formas de realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis simple o como dosis divididas administradas de modo simultáneo (o en un período de tiempo breve) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0350] Los rangos anteriores son meramente sugestivos, cuando el número de variables respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosis se alteran según un número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o la condición por tratar, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o la condición en tratamiento y el juicio del médico tratante.

[0351] En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero sin limitación, la determinación de LD50 (la dosis letal al 50% de la población) y ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el

50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD50 y ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y los estudios en animales se usan en la formulación de un rango de dosis para usar en seres humanos. La dosis de tales compuestos está preferentemente dentro de un rango de concentraciones en circulación que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosis varía dentro de este rango según la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada.

Kits/artículo de fabricación

[0352] En el presente documento, en determinadas formas de realización, se encuentran kits y artículos de fabricación para su uso con uno o más métodos y composiciones descritos en el presente documento. Dichos kits incluyen un portador, paquete o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes, como viales, tubos y similares, cada uno de los recipientes comprende uno de los elementos separados que se utilizarán en un método descrito en este documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. En una realización, los recipientes se forman a partir de una variedad de materiales, como vidrio o plástico.

[0353] Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de embalaje. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, bolsas, envases, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos.

[0354] Por ejemplo, el (los) contenedor (s) incluyen uno o más de los polipéptidos de IL–15 o conjugados de IL–15 descritos en este documento, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos descritos en este documento para facilitar la administración de polipéptidos de IL–15 o conjugados de IL–15. Dichos kits incluyen además opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en este documento.

[0355] Un kit incluye típicamente etiquetas que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Por lo general, también se incluirá un conjunto de instrucciones.

[0356] En una realización, una etiqueta está sobre o asociada con el recipiente. En una realización, una etiqueta está en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están adheridos, moldeados o grabados en el contenedor mismo, una

etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como prospecto. En una realización, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica instrucciones para el uso del contenido, como en los métodos descritos en este documento.

[0357] En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en este documento. El paquete, por ejemplo, contiene una lámina de metal o plástico, como un blíster. En una realización, el paquete o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para su administración. En una realización, el paquete o dispensador también va acompañado de un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia del formulario del Medicamento para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. Para medicamentos o el prospecto del producto aprobado. En una realización, también se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado aquí formulado en un vehículo farmacéutico compatible, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

Determinada terminología

[0358] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece el objeto reivindicado. Debe entenderse que la descripción detallada es únicamente ilustrativa y explicativa y no es restrictiva de ningún objeto reivindicado. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe tenerse en cuenta que, como se usa en la especificación, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta aplicación, el uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término “que incluye”, así como otras formas, como “incluye”, “incluye” e “incluido”, no es limitante.

[0359] Aunque se pueden describir varias características de la invención en el contexto de una única realización, las características también se pueden proporcionar por separado o en cualquier combinación adecuada. Por el contrario, aunque la invención puede describirse en el

presente documento en el contexto de formas de realización separadas para mayor claridad, la invención también puede implementarse en una única realización.

[0360] La referencia en la especificación a “algunas formas de realización”, “una forma de realización”, “una realización” u “otras formas de realización” significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con las formas de realización se incluye en al menos algunas formas de realización, pero no necesariamente todas las formas de realización de las invenciones.

[0361] Como se usa en este documento, los rangos y cantidades se pueden expresar como “aproximadamente” un valor o rango particular. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por tanto, “aproximadamente 5 µL” significa “aproximadamente 5 µL” y también “5 µL”. En general, el término “aproximadamente” incluye una cantidad que se esperaría que estuviera dentro del error experimental.

[0362] Los títulos de las secciones usados en este documento son solo con fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito. En la medida en que cualquier material incorporado por referencia pueda ser inconsistente con el contenido expreso de esta divulgación, el contenido expreso controla. “O” se usa en el sentido inclusivo, es decir, equivalente a “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0363] Como se usa en este documento, los términos “individuo (s)”, “sujeto (s)” y “paciente (s)” significan cualquier mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el mamífero no es humano. Ninguno de los términos requiere o se limita a situaciones caracterizadas por la supervisión (por ejemplo, constante o intermitente) de un trabajador de la salud (por ejemplo, un médico, una enfermera titulada, una enfermera especializada, un asistente médico, un enfermero o un trabajador de cuidados paliativos).

[0364] Como se usa en este documento, los términos “significativo” y “significativamente” en referencia a la unión al receptor significan un cambio suficiente para impactar la unión del polipéptido IL–15 a un receptor diana. En algunos casos, el término se refiere a un cambio de al menos el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más. En algunos casos, el término significa un cambio de al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 50 veces veces, 100 veces, 500 veces, 1000 veces o más.

[0365] En algunos casos, el término “significativamente” en referencia a la activación de una o más poblaciones de células a través de un complejo de señalización de citoquinas significa un cambio suficiente para activar la población de células. En algunos casos, el cambio para activar la población celular se mide como la potencia de señalización del receptor. En tales

casos, se puede proporcionar un valor EC50. En otros casos, se puede proporcionar un valor ED50. En casos adicionales, se puede proporcionar una concentración o dosificación de la citoquina.

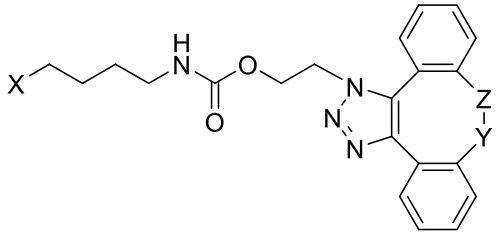
[0366] Como se usa en este documento, el término "potencia" se refiere a la cantidad de una citoquina (por ejemplo, polipéptido IL–15) requerida para producir un efecto diana. En algunos casos, el término "potencia" se refiere a la cantidad de citoquina (por ejemplo, polipéptido de IL–15) requerida para activar un receptor de citoquina diana (por ejemplo, receptor de IL–15). En otros casos, el término "potencia" se refiere a la cantidad de citoquina (por ejemplo, polipéptido IL–15) requerida para activar una población de células diana. En algunos casos, la potencia se mide como ED50 (dosis efectiva 50) o la dosis requerida para producir el 50% de un efecto máximo. En otros casos, la potencia se mide como EC50 (concentración efectiva 50) o la dosis requerida para producir el efecto objetivo en el 50% de la población.

[0367] Como se usa en este documento, el término "célula(s) inmunes que infiltran tumores" se refiere a células inmunes que se han infiltrado en una región que comprende células tumorales (por ejemplo, en un microambiente tumoral). En algunos casos, las células inmunitarias que infiltran el tumor están asociadas con la destrucción de las células tumorales, una disminución de la proliferación de las células tumorales, una reducción de la carga tumoral o combinaciones de las mismas. En algunos casos, las células inmunitarias que se infiltran en el tumor comprenden linfocitos de infiltración en el tumor (TIL). En algunos casos, las células inmunes que infiltran el tumor comprenden células T, células B, células asesinas naturales, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos o basófilos. En algunos casos, las células inmunitarias que infiltran el tumor comprenden células T CD4+ o CD8+.

[0368] Como se usa en este documento, un "conjugado de IL–15" es un polipéptido de IL–15 unido (tal como a través de un enlazador) a un resto de conjugación, por ejemplo, que comprende un grupo PEG; el conjugado de IL–15 puede estar, pero no necesariamente, en forma de sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. Como se describe en detalle en otra parte del presente documento, el polipéptido IL–15 puede comprender un aminoácido no natural, que puede servir como sitio de unión al resto conjugado.

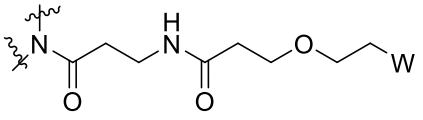
[0369] Formas de realización numeradas. La presente descripción incluye las siguientes formas de realización no limitadas enumeradas:

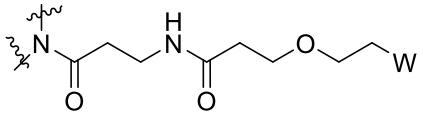
Forma de realización 1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

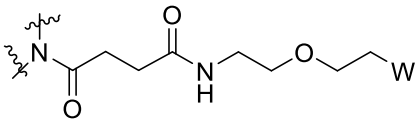


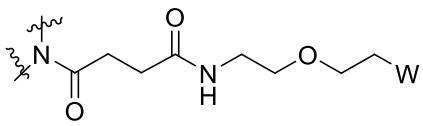
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

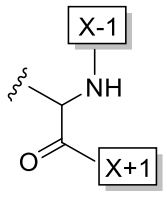
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

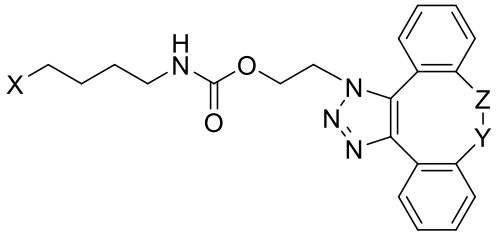
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

 ;

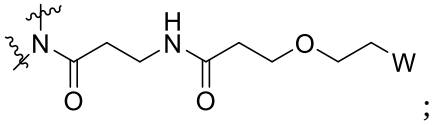
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

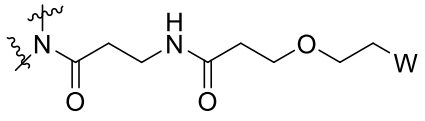
Forma de realización 1.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

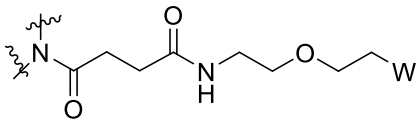


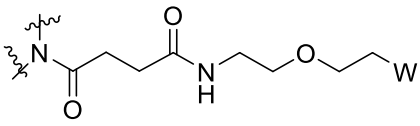
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

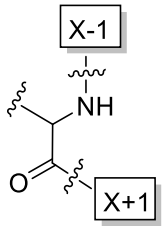
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

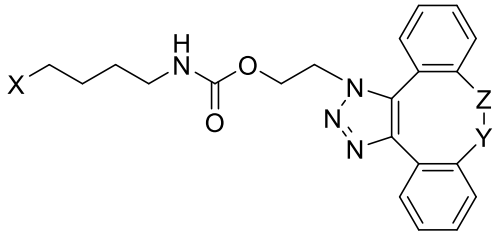
X tiene la estructura:

 ;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

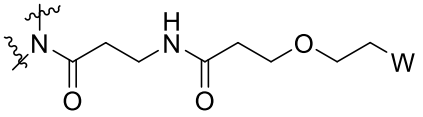
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

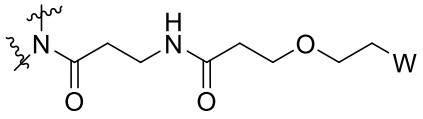
Forma de realización 2. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

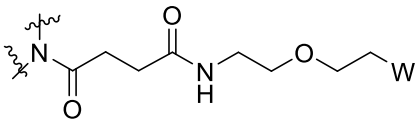


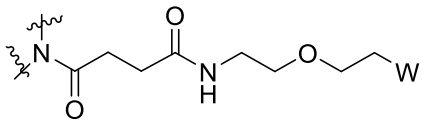
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

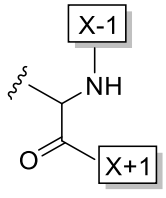
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

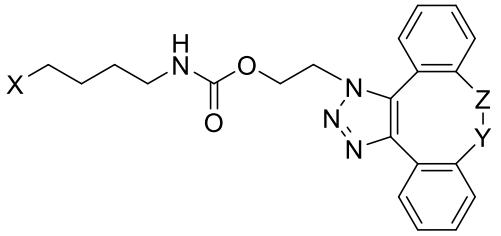
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

 ;

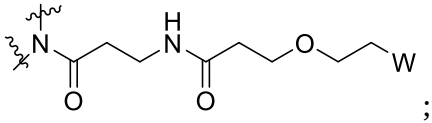
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

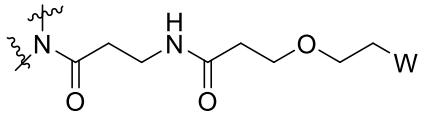
Forma de realización 2.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

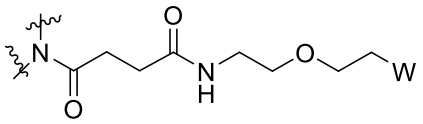


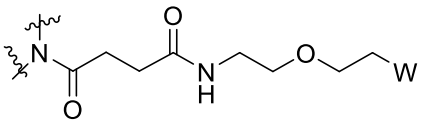
fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 e Y es  ;

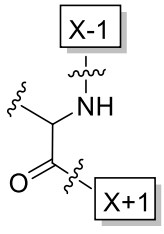
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 e Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

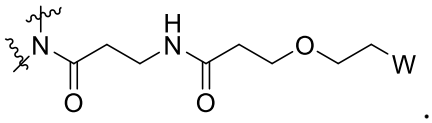
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

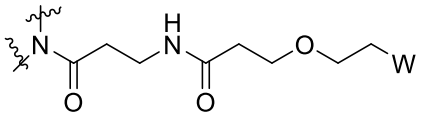
X tiene la estructura:

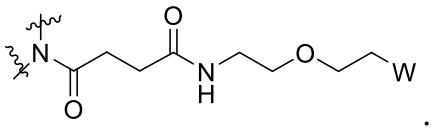
 ;

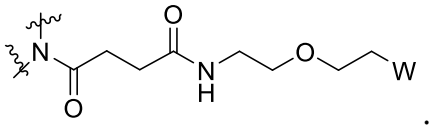
X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

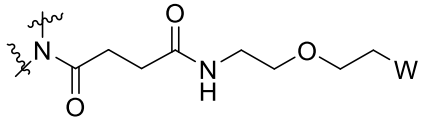
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 3. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2.1, en donde Z es CH_2 e Y es  .

Forma de realización 4. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2.1, en donde Y es CH_2 y Z es  .

Forma de realización 5. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2.1, en donde Z es CH_2 e Y es  .

Forma de realización 6. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2.1, en donde Z es CH_2 e Y es  .

Forma de realización 7. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2.1, en donde Y es CH_2 y Z es  .

Forma de realización 8. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 7, en donde el grupo PEG tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 9. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 8, en donde el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 5 kDa.

Forma de realización 10. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 8, en donde el grupo PEG tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 11. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 1 o 1.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83.

Forma de realización 12. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L25, E53 y N77.

Forma de realización 13. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S18.

Forma de realización 14. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L25.

Forma de realización 15. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E46.

Forma de realización 16. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E53.

Forma de realización 17. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N77.

Forma de realización 18. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 11, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S83.

Forma de realización 19. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 2 o 2.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84.

Forma de realización 20. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L26, E54 y N78.

Forma de realización 21. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 20 en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S19.

Forma de realización 22. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L26.

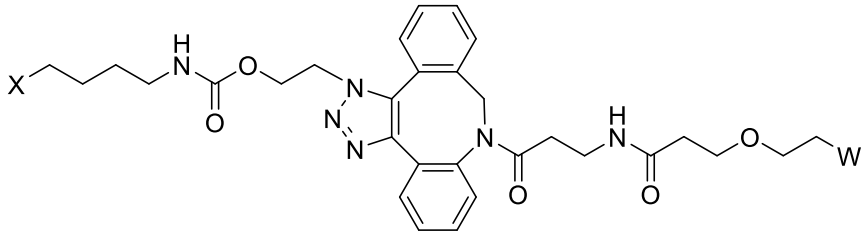
Forma de realización 23. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E47.

Forma de realización 24. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E54.

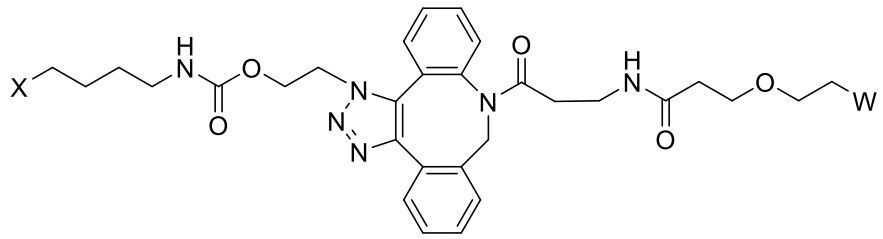
Forma de realización 25. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N78.

Forma de realización 26. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 19, en donde la posición de la estructura de la fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S84.

Forma de realización 27. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

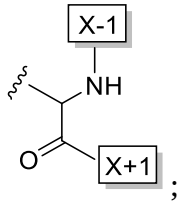


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

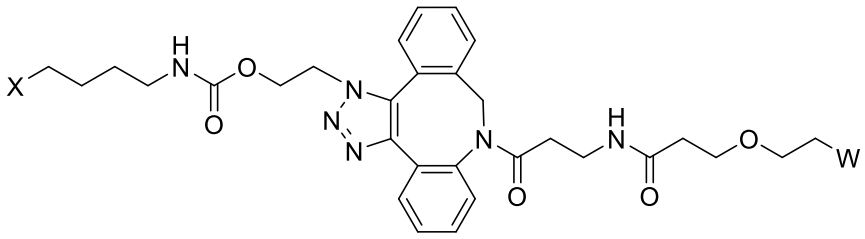
X tiene la estructura:



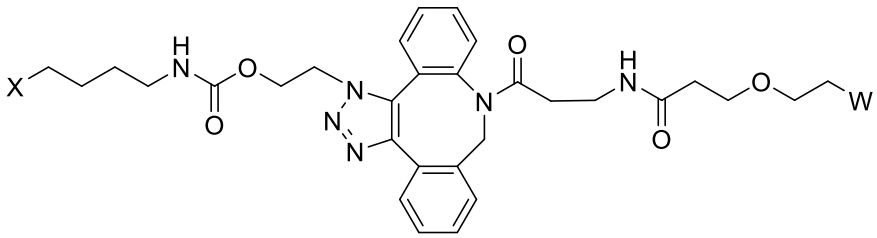
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 27.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

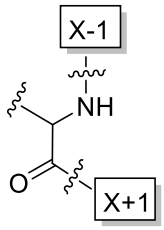


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



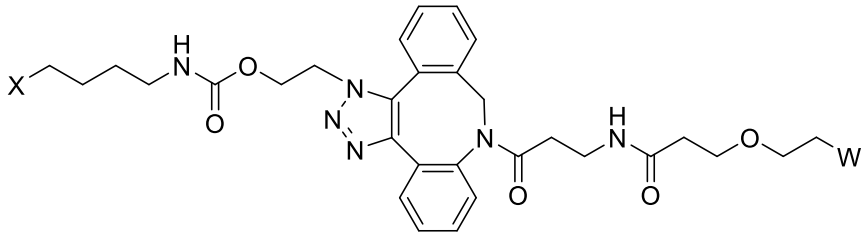
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 28. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 27 o 27.1, en donde el [AzK_PEG] es una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III).

Forma de realización 29. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 27 o 27.1, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 30. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

Forma de realización 31. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 30, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 32. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 31, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 33. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 32, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 34. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 32, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 35. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

Forma de realización 36. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 35, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 37. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 36, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 38. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 37, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 39. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 37, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 40. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.

Forma de realización 41. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 40, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 42. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 41, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 43. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 42, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 44. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 42, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 45. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19.

Forma de realización 46. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 45, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 47. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 46, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 48. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 47, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 49. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 47, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 50. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

Forma de realización 51. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 50, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 52. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 51, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 53. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 52, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 54. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 52, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 55. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 29, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21.

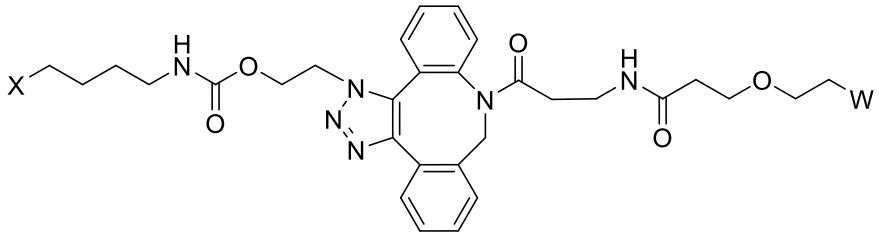
Forma de realización 56. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 55, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 57. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 56, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 58. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 57, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 59. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 57, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 60. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 27 o 27.1, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 61. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

Forma de realización 62. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 61, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 63. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 62, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 64. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 63, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 65. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 63, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 66. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

Forma de realización 67. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 66, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 68. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 67, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 69. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 68, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 70. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 68, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 71. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.

Forma de realización 72. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 71, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 73. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 72, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 74. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 73, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 75. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 73, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 76. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19.

Forma de realización 77. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 76, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 78. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 77, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 79. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 78, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 80. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 78, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 81. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

Forma de realización 82. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 81, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 83. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 82, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 84. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 83, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 85. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 83, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 86. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 60, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21.

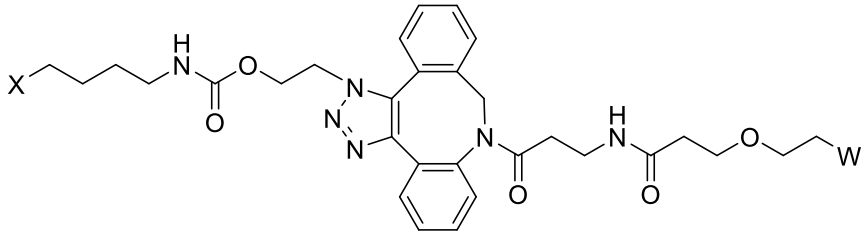
Forma de realización 87. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 86, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 88. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 87, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

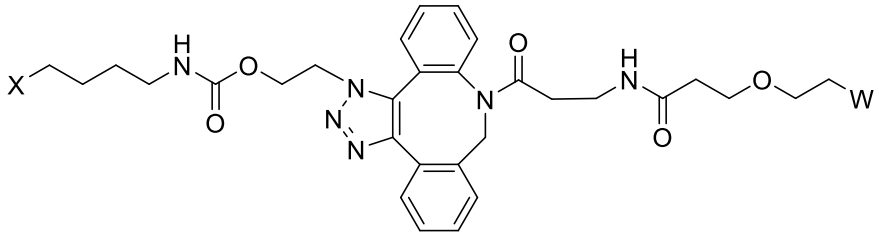
Forma de realización 89. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 88, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 90. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 88, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 91. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

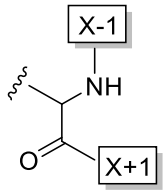


fórmula (III);

en donde:

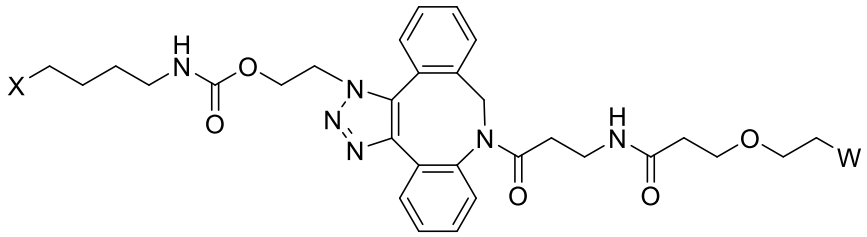
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

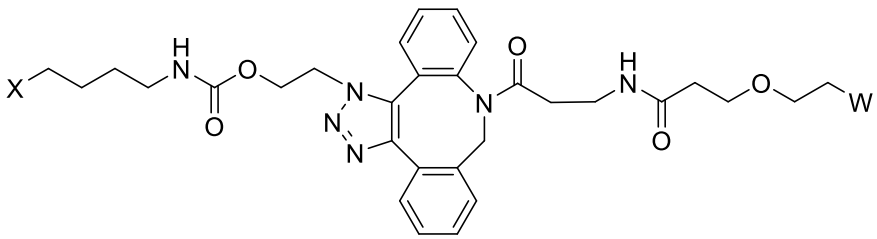


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 91.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 16–21, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

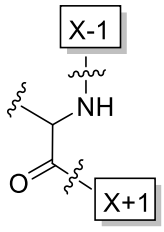


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 92. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 91 o 91.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 93. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 91 o 91.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 94. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 91 o 91.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 95. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 94, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 96. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 94, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 97. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 94, en donde W es un grupo PEG ramificado.

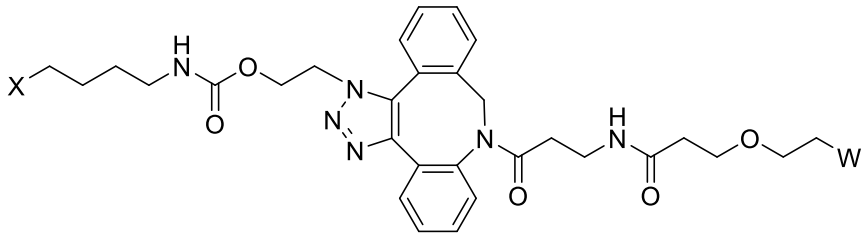
Forma de realización 98. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 94, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 99. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 98, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

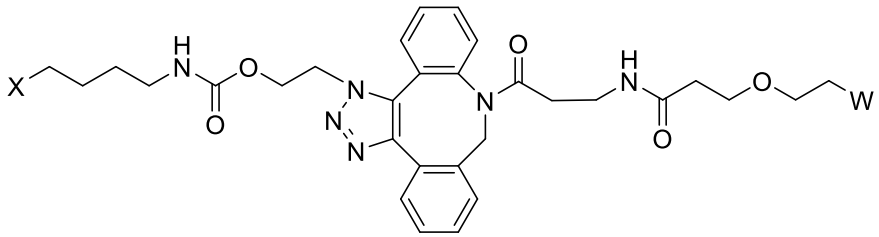
Forma de realización 100. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 98, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 101. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 98, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 102. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22–27, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

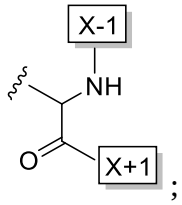


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

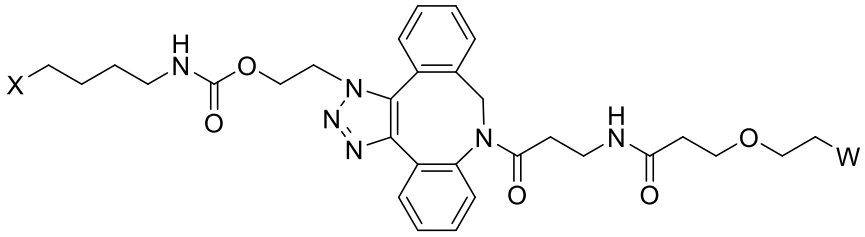
X tiene la estructura:



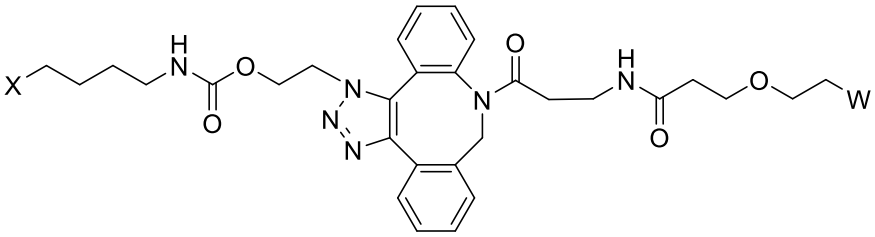
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 102.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22–27, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

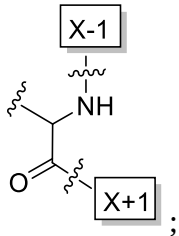


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 103. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22.

Forma de realización 104. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

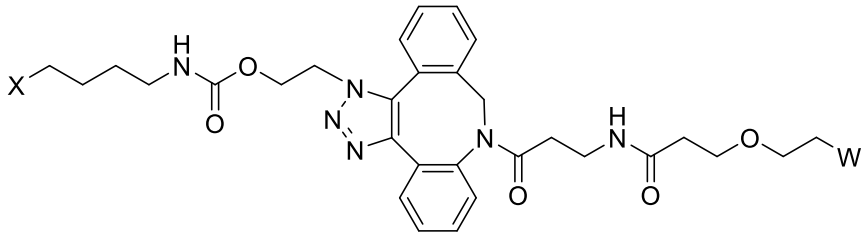
Forma de realización 105. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.

Forma de realización 106. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

Forma de realización 107. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

Forma de realización 108. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

Forma de realización 109. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II)



fórmula (II);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 110. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22.

Forma de realización 111. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

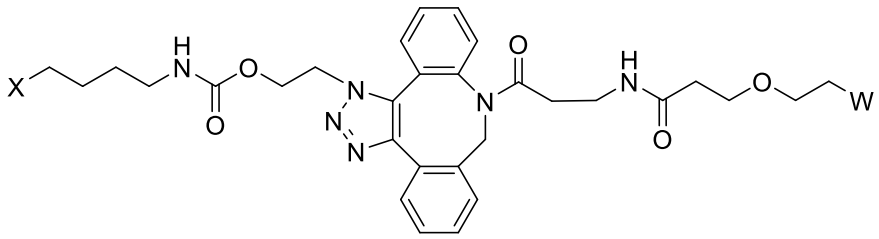
Forma de realización 112. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.

Forma de realización 113. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

Forma de realización 114. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

Forma de realización 115. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 109, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

Forma de realización 116. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 102 o 102.1, en donde el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 117. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22.

Forma de realización 118. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.

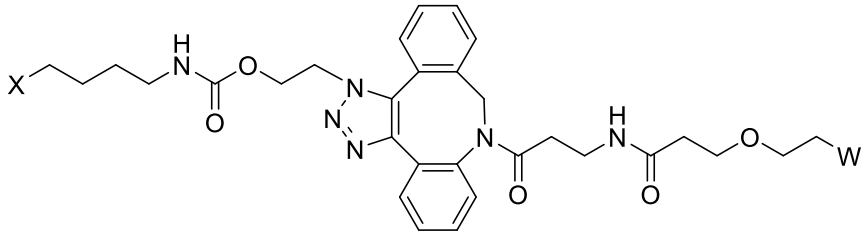
Forma de realización 119. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.

Forma de realización 120. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

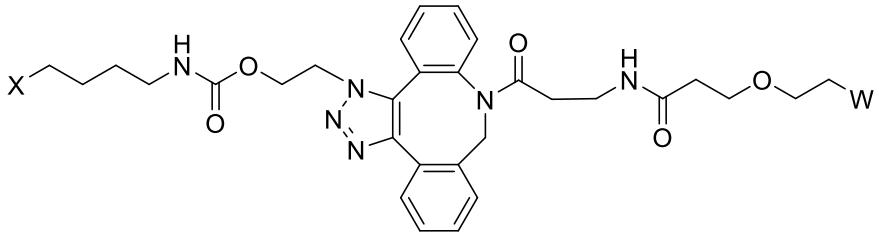
Forma de realización 121. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

Forma de realización 122. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 116, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

Forma de realización 123. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22 a 27, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

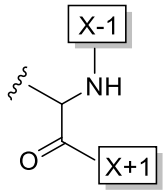


fórmula (III);

en donde:

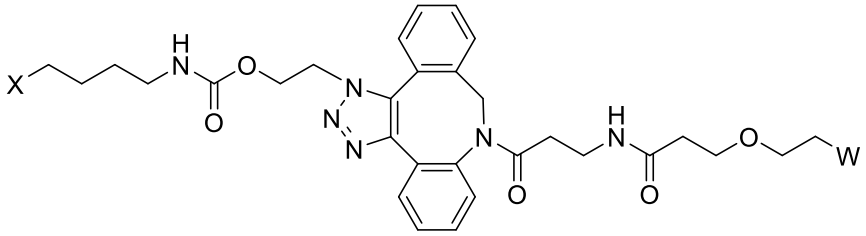
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:

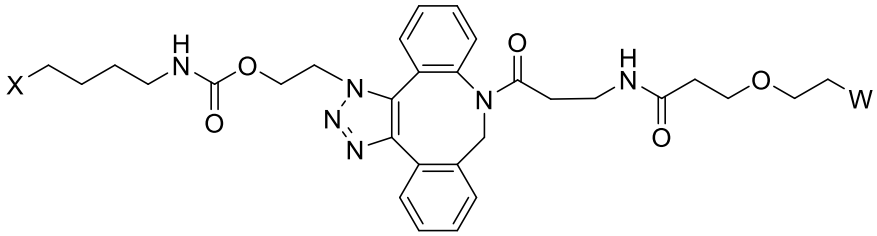


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 123.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 22 a 27, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

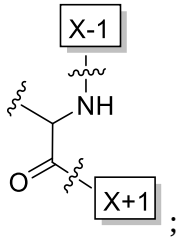


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 124. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 123 o 123.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 125. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 123 o 123.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 126. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 123 o 123.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de

la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 127. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 102 to 126, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 128. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 102 to 126, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 129. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 102 to 126, en donde W es un grupo PEG ramificado.

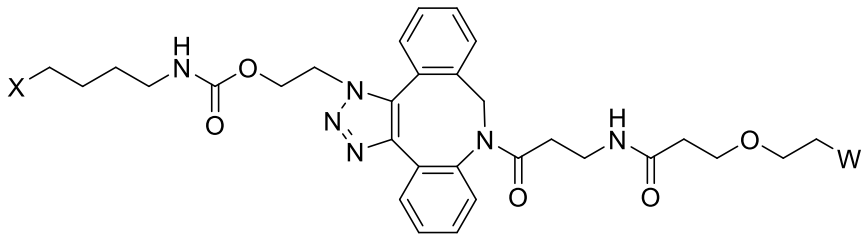
Forma de realización 130. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 102 to 126, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 131. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 130, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

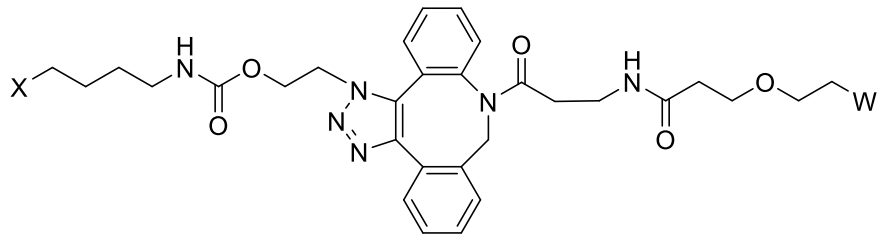
Forma de realización 132. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 131, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 133. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 131, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 134. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

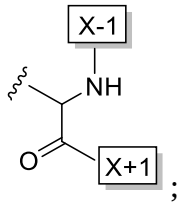


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

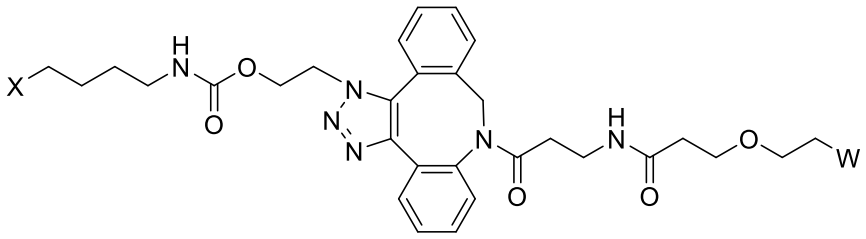
X tiene la estructura:



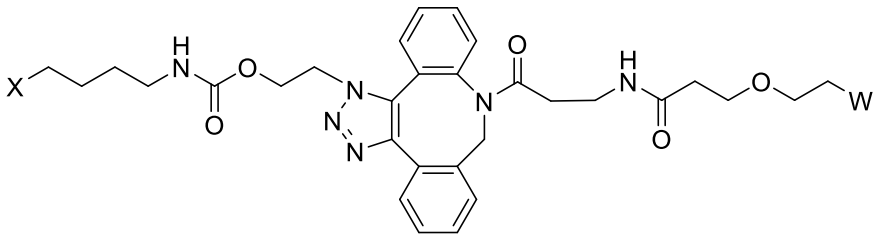
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 134.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

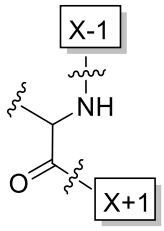


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 135. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

Forma de realización 136. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

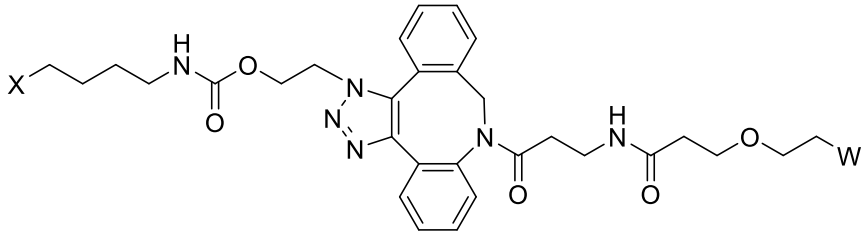
Forma de realización 137. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30.

Forma de realización 138. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

Forma de realización 139. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

Forma de realización 140. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

Forma de realización 141. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134 o 134.1, en donde el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 142. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

Forma de realización 143. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

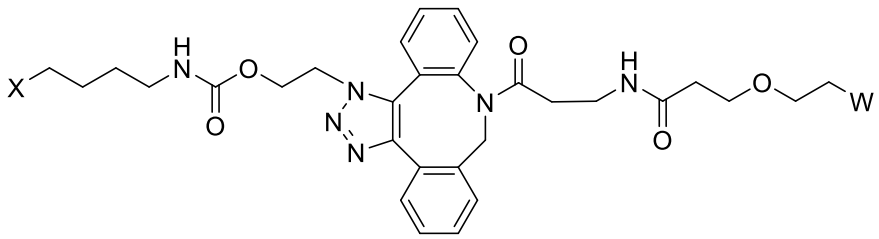
Forma de realización 144. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30.

Forma de realización 145. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

Forma de realización 146. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

Forma de realización 147. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 141, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

Forma de realización 148. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 134, en donde el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 149. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

Forma de realización 150. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

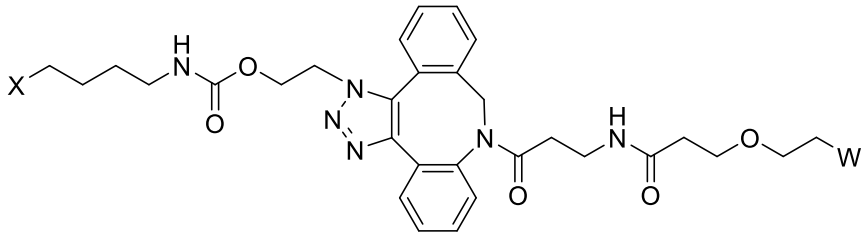
Forma de realización 151. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30.

Forma de realización 152. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31.

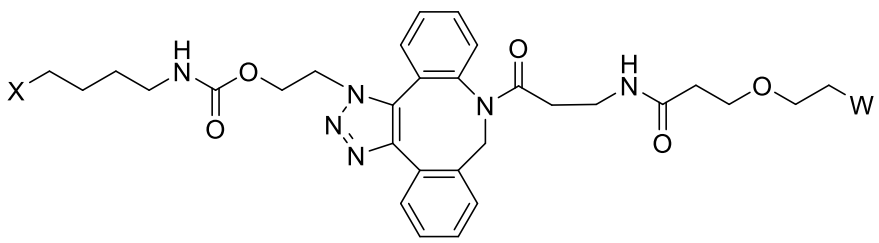
Forma de realización 153. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

Forma de realización 154. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 148, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

Forma de realización 155. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

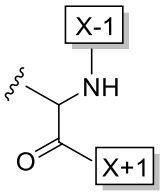


fórmula (III);

en donde:

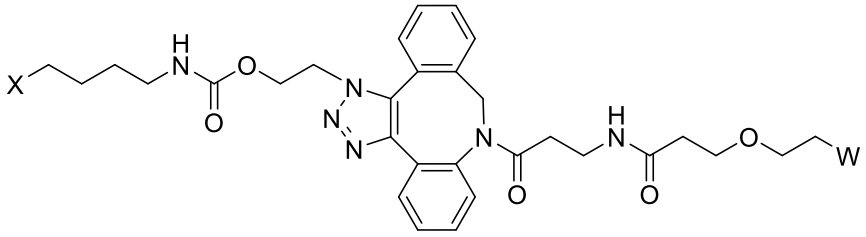
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:

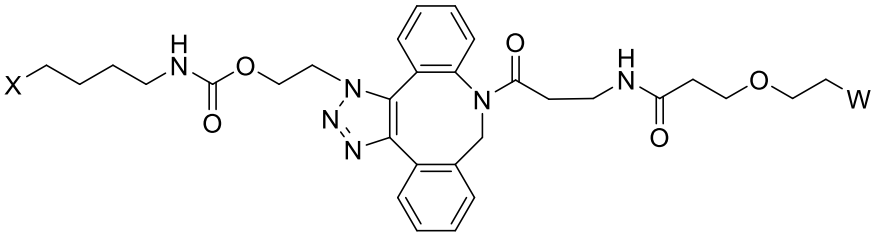


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 155.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 28–33, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

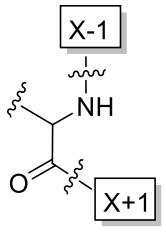


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 156. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 155 o 155.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 157. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 155 o 155.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 158. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 155 o 155.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 159. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 134 to 158, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 160. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 134 to 158, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 161. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 134 to 158, en donde W es un grupo PEG ramificado.

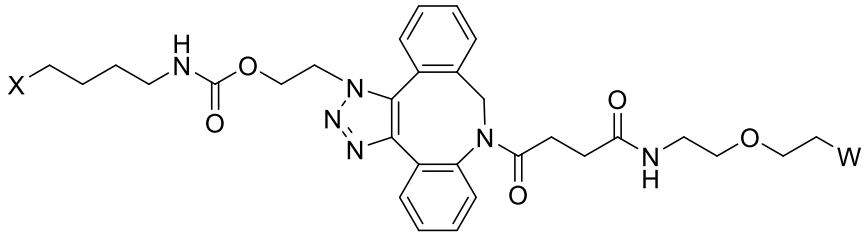
Forma de realización 162. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 134 to 158, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 163. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 162, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

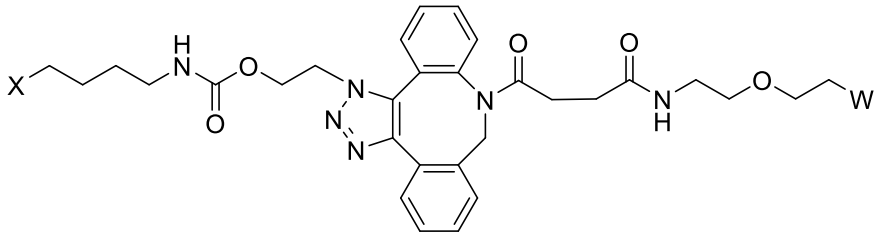
Forma de realización 164. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 163, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 165. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 163, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 166. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

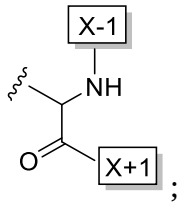


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

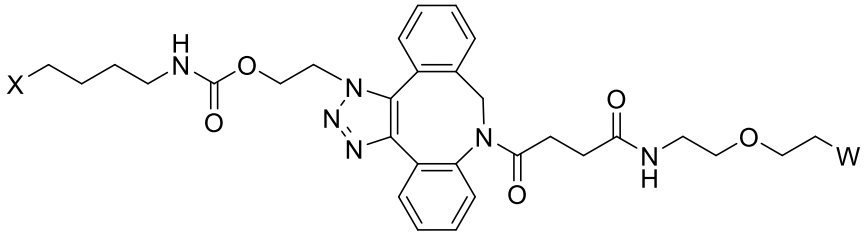
X tiene la estructura:



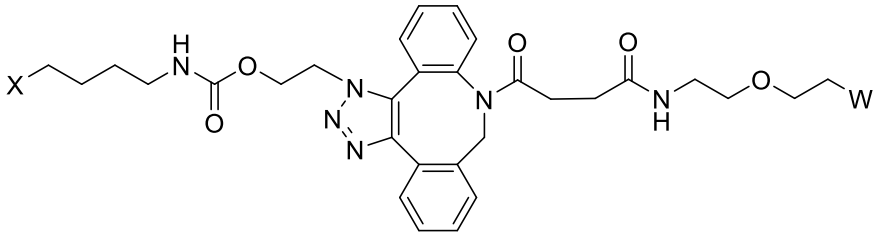
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 166.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

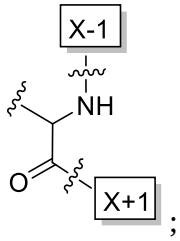


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



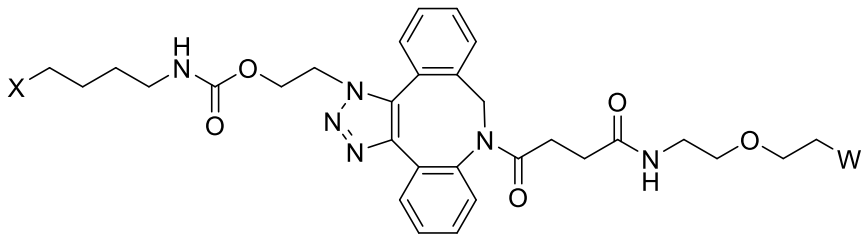
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 167. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 166 o 166.1, en donde el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V).

Forma de realización 168. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 166 o 166.1, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 169. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34.

Forma de realización 170. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 169, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 171. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 170, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 172. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 171, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 173. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 171, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 174. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

Forma de realización 175. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 174, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 176. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 175, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 177. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 176, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 178. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 176, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 179. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.

Forma de realización 180. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 179, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 181. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 180, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 182. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 181, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 183. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 181, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 184. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

Forma de realización 185. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 184, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 186. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 185, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 187. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 186, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 188. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 186, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 189. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38.

Forma de realización 190. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 189, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 191. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 190, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 192. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 191, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 193. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 191, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 194. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 168, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

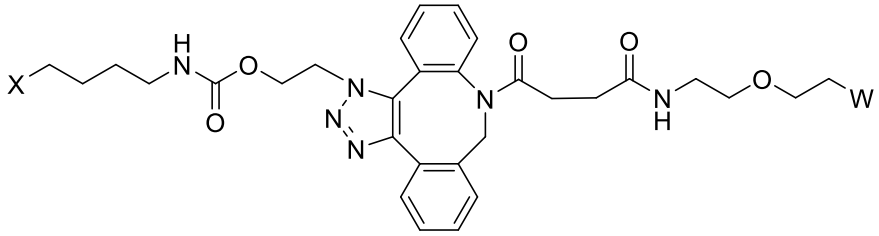
Forma de realización 195. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 194, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 196. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 195, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 197. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 196, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 198. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 196, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 199. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 166, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 200. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34.

Forma de realización 201. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 200, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 202. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 201, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 203. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 202, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 204. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 202, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 205. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

Forma de realización 206. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 205, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 207. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 206, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 208. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 207, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 209. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 207, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 210. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.

Forma de realización 211. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 210, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 212. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 211, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 213. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 212, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 214. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 212, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 215. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

Forma de realización 216. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 215, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 217. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 216, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 218. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 217, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 219. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 217, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 220. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38.

Forma de realización 221. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 220, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 222. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 221, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 223. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 222, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 224. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 222, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 225. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 199, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

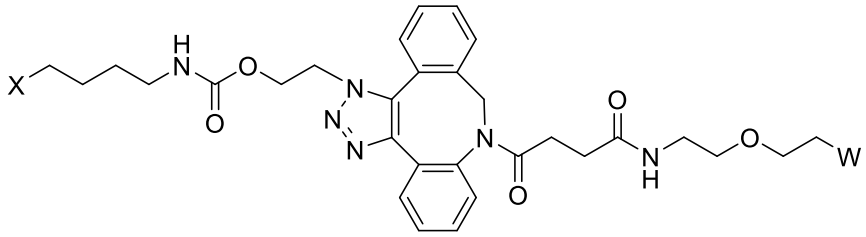
Forma de realización 226. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 225, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 227. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 226, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

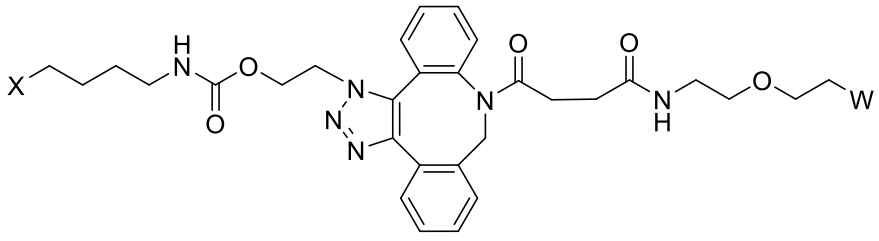
Forma de realización 228. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 227, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 229. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 227, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 230. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

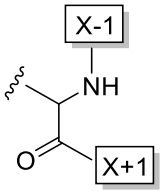


fórmula (V);

en donde:

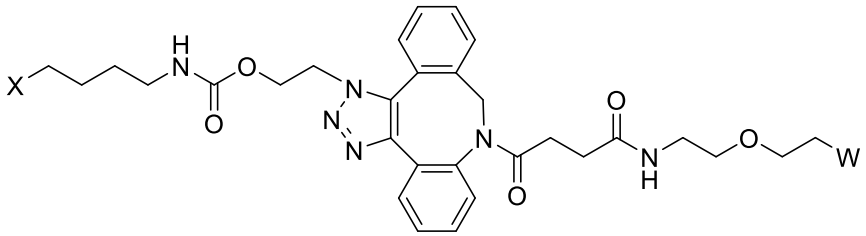
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

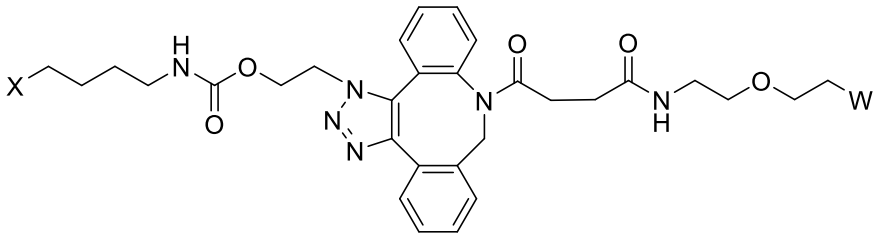


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 230.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34–39, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

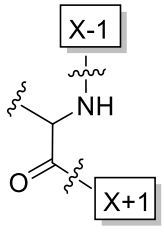


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 231. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 230 o 230.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de

la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 232. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 230 o 230.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 233. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 230 o 230.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 234. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 166 to 233, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 235. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 166 to 233, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 236. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 166 to 233, en donde W es un grupo PEG ramificado.

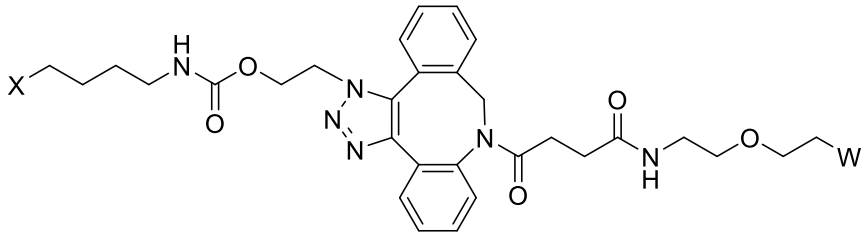
Forma de realización 237. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 166 to 233, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 238. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 237, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

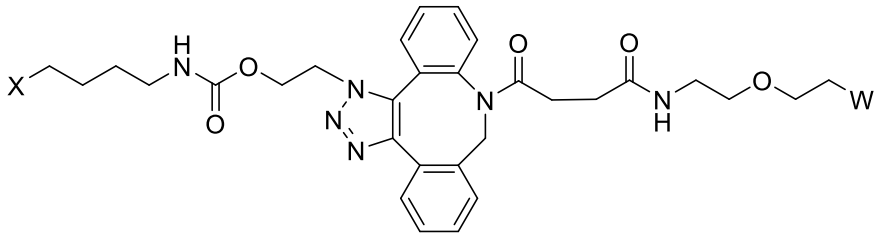
Forma de realización 239. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 238, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 240. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 238, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 241. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40–45, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

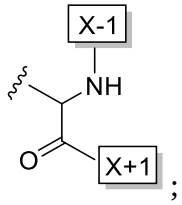


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

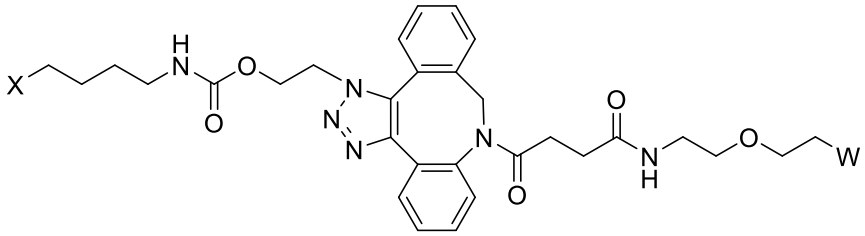
X tiene la estructura:



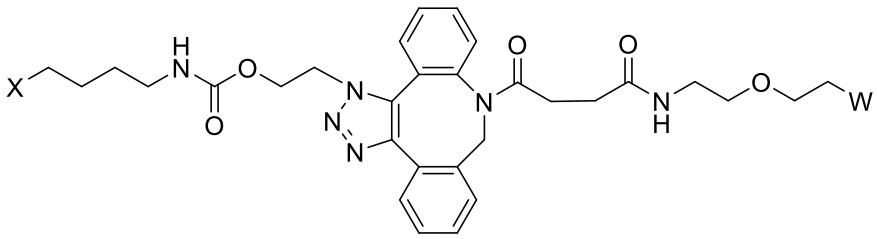
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 241.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40–45, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

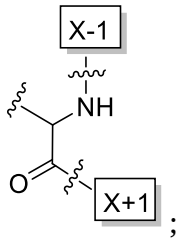


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 242. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40.

Forma de realización 243. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

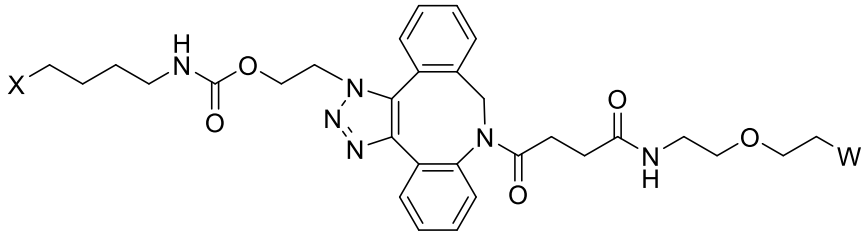
Forma de realización 244. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

Forma de realización 245. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

Forma de realización 246. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

Forma de realización 247. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

Forma de realización 248. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV)



fórmula (IV);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 249. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40.

Forma de realización 250. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

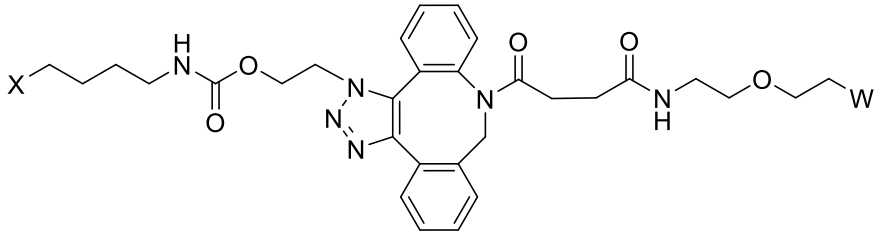
Forma de realización 251. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

Forma de realización 252. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

Forma de realización 253. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

Forma de realización 254. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 248, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

Forma de realización 255. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 241 o 241.1, en donde el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 256. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40.

Forma de realización 257. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

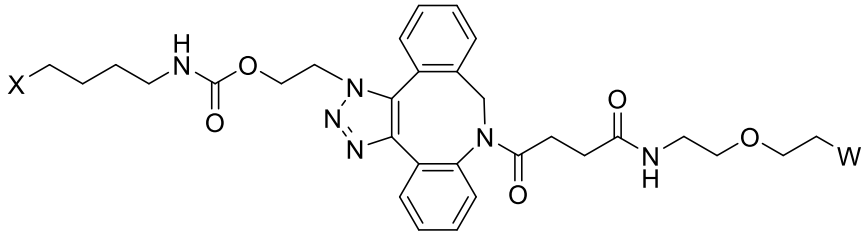
Forma de realización 258. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

Forma de realización 259. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

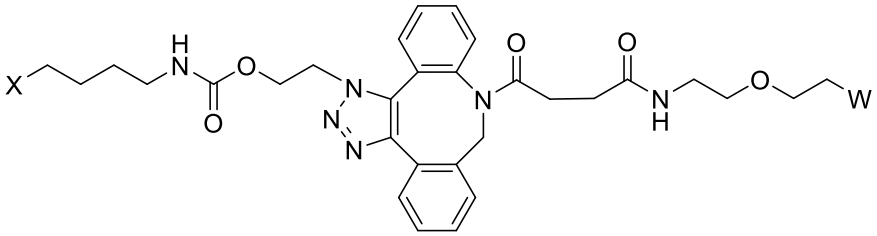
Forma de realización 260. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

Forma de realización 261. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 255, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

Forma de realización 262. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40 a 45, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

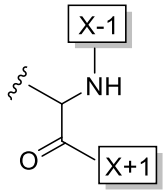


fórmula (V);

en donde:

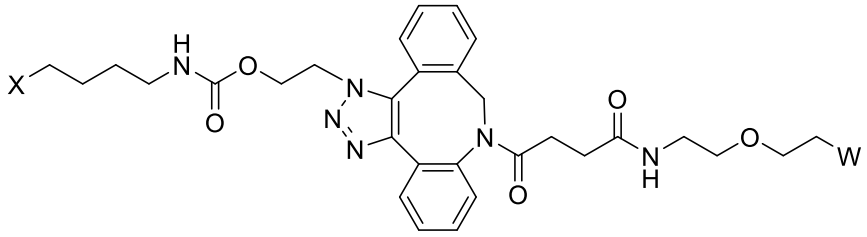
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:

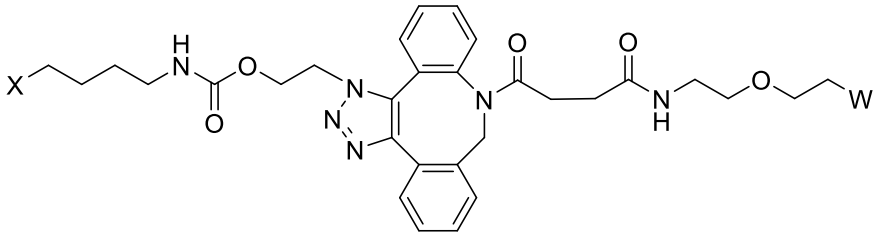


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 262.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 40 a 45, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

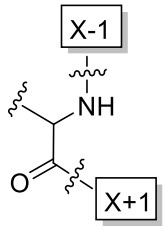


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 263. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 262 o 262.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_ PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 264. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 262 o 262.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 265. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 262 o 262.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 266. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 241 a 265, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 267. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 241 a 265, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 268. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 241 a 265, en donde W es un grupo PEG ramificado.

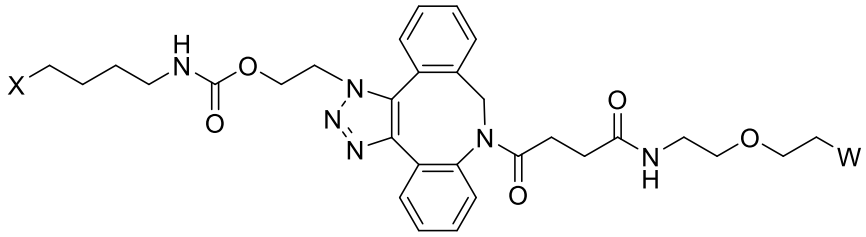
Forma de realización 269. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 241 a 265, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 270. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 269, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

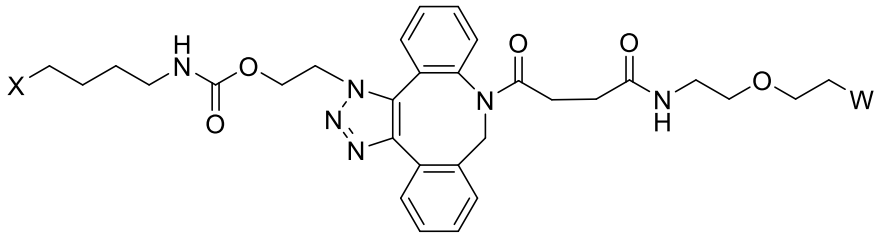
Forma de realización 271. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 270, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 272. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 270, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 273. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

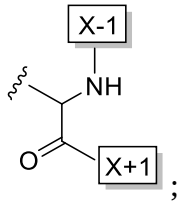


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

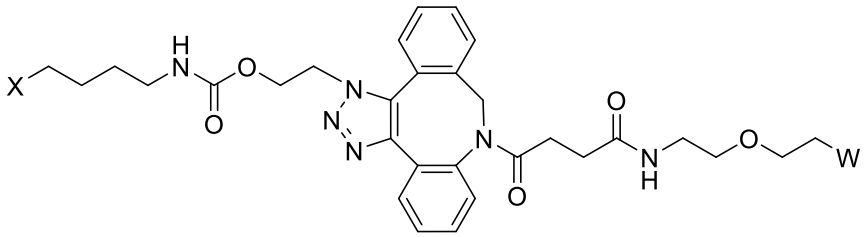
X tiene la estructura:



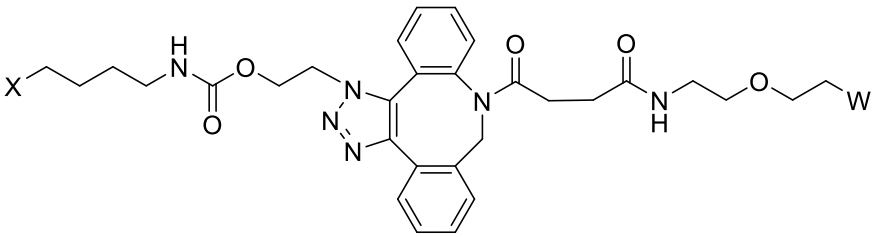
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 273.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

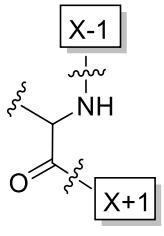


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 274. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46.

Forma de realización 275. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

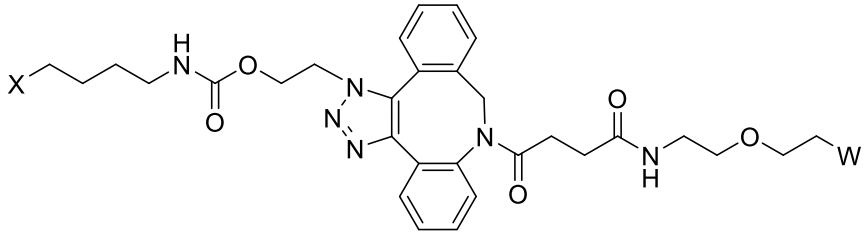
Forma de realización 276. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

Forma de realización 277. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49.

Forma de realización 278. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

Forma de realización 279. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

Forma de realización 280. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 281. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46.

Forma de realización 282. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

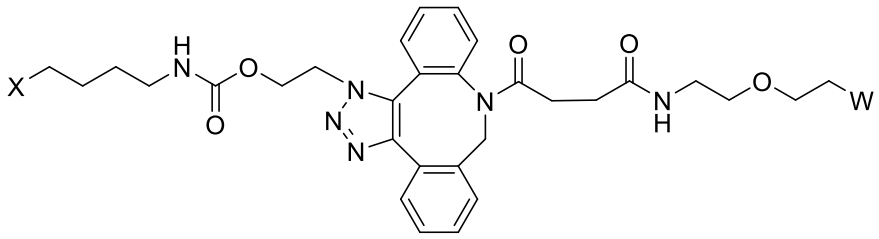
Forma de realización 283. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

Forma de realización 284. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49.

Forma de realización 285. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

Forma de realización 286. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 280, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

Forma de realización 287. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 273 o 273.1, en donde el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 288. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46.

Forma de realización 289. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

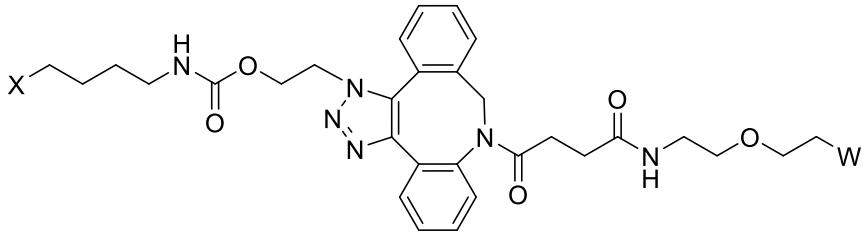
Forma de realización 290. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48.

Forma de realización 291. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49.

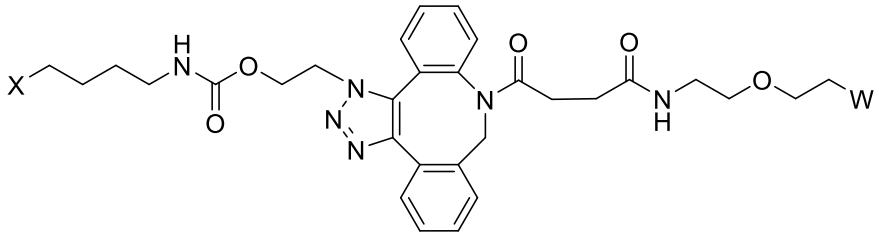
Forma de realización 292. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50.

Forma de realización 293. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 287, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51.

Forma de realización 294. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

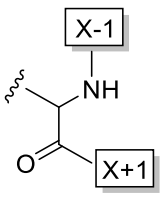


fórmula (V);

en donde:

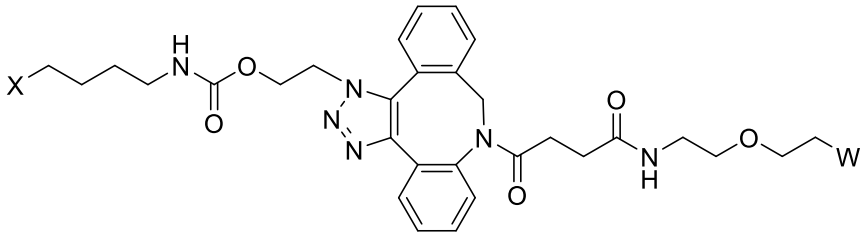
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:

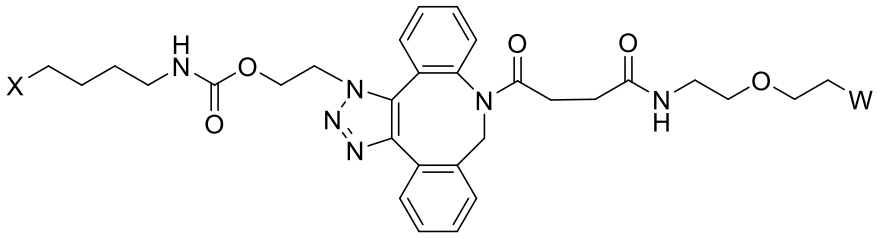


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 294.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 46–51, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

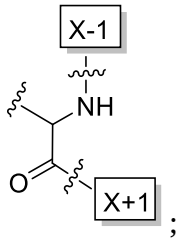


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 295. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 294 o 294.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 296. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 294 o 294.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de

la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 297. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 294 o 294.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 298. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 273 a 297, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 299. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 273 a 297, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 300. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 273 a 297, en donde W es un grupo PEG ramificado.

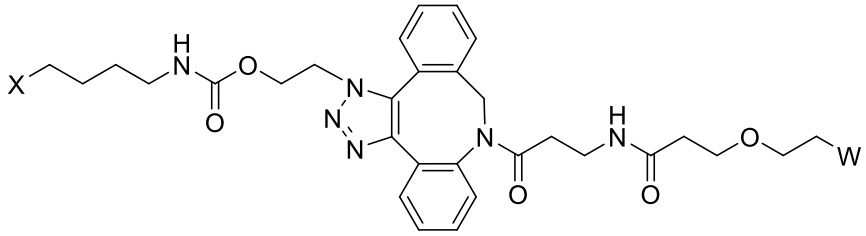
Forma de realización 301. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 273 a 297, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 302. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 301, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

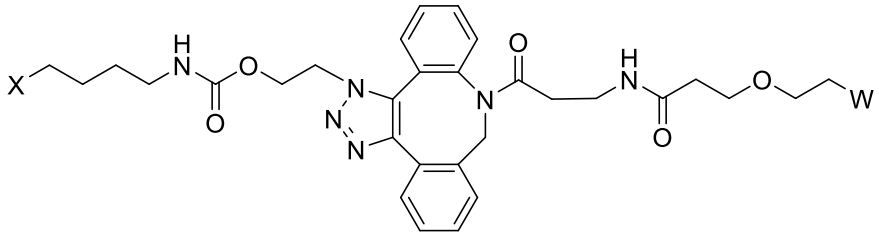
Forma de realización 303. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 302, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 304. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 302, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 305. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

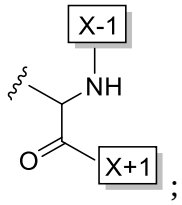


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

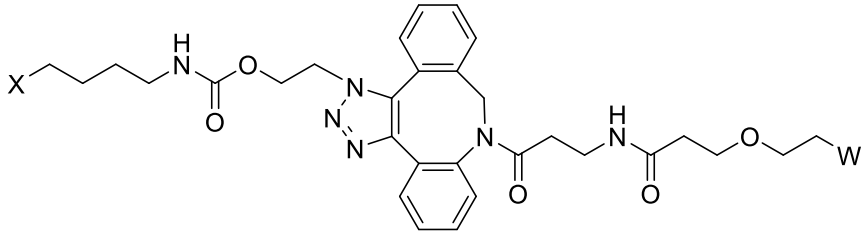
X tiene la estructura:



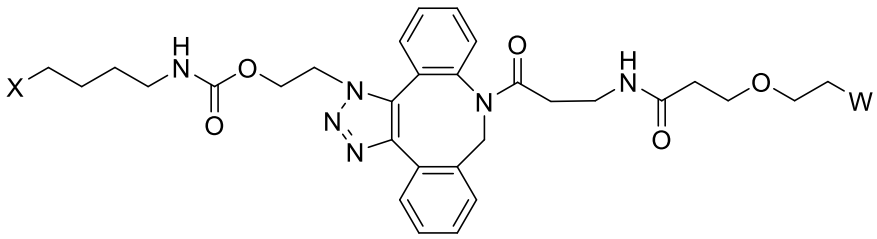
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 305.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

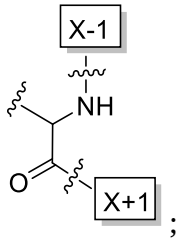


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



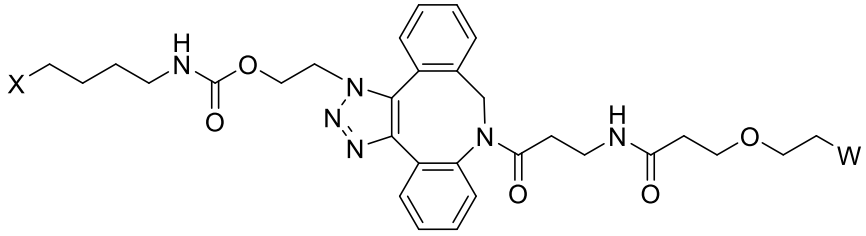
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 306. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 305 o 305.1, en donde el [AzK_PEG] es una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III).

Forma de realización 307. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 305 o 305.1, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 308. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

Forma de realización 309. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 308, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 310. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 309, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 311. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 310, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 312. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 310, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 313. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65.

Forma de realización 314. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 313, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 315. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 314, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 316. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 315, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 317. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 315, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 318. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66.

Forma de realización 319. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 318, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 320. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 319, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 321. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 320, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 322. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 320, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 323. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67.

Forma de realización 324. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 323, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 325. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 324, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 326. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 325, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 327. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 325, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 328. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68.

Forma de realización 329. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 328, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 330. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 329, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 331. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 330, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 332. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 330, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 333. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 307, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

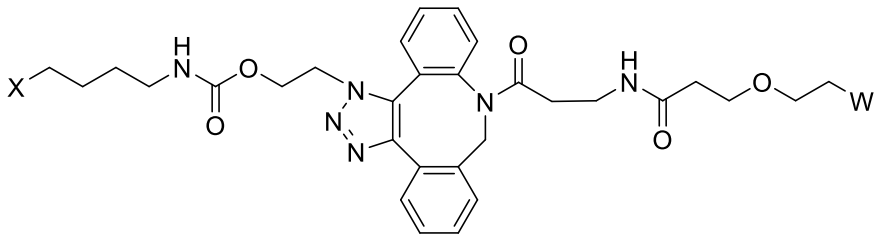
Forma de realización 334. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 333, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 335. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 334, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 336. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 335, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 337. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 336, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 338. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 305 o 305.1, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 339. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64.

Forma de realización 340. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 339, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 341. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 340, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 342. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 341, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 343. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 341, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 344. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65.

Forma de realización 345. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 344, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 346. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 345, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 347. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 346, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 348. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 346, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 349. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66.

Forma de realización 350. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 349, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 351. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 350, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 352. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 351, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 353. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 351, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 354. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67.

Forma de realización 355. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 354, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 356. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 355, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 357. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 356, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 358. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 356, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 359. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68.

Forma de realización 360. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 359, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 361. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 360, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 362. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 361, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 363. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 361, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 364. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 338, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

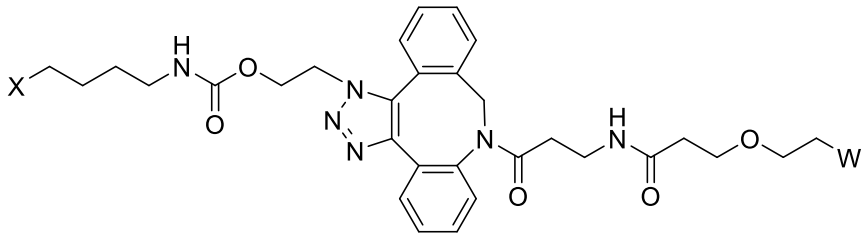
Forma de realización 365. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 364, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 366. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 365, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

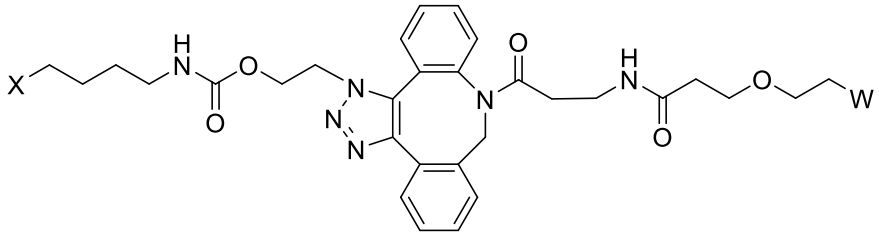
Forma de realización 367. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 366, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 368. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 366, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 369. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

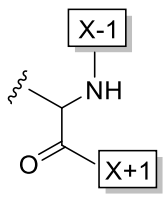


fórmula (III);

en donde:

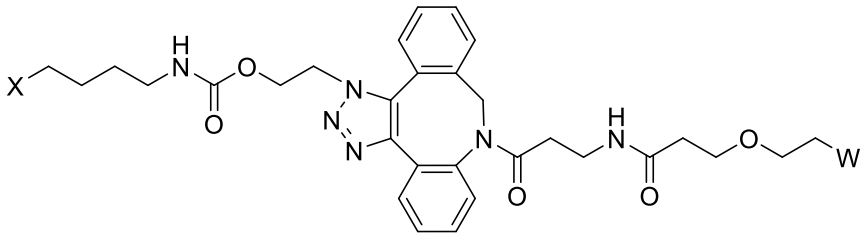
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

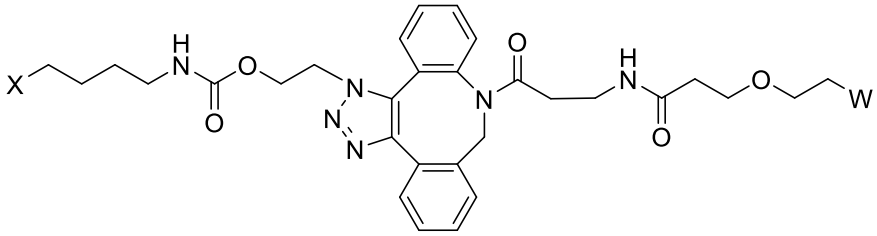


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 369.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64–69, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

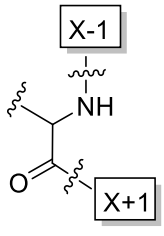


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 370. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 369 o 369.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 371. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 369 o 369.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de

la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 372. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 369 o 369.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 373. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 305 to 372, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 374. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 305 to 372, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 375. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 305 to 372, en donde W es un grupo PEG ramificado.

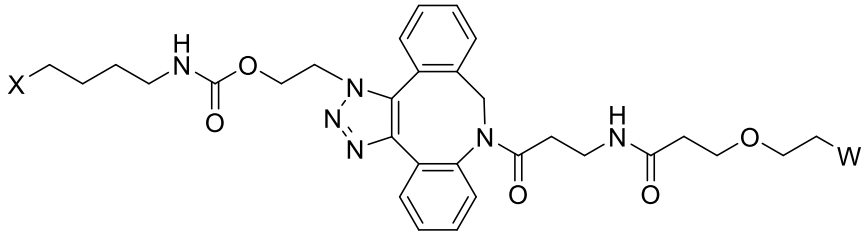
Forma de realización 376. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 305 to 372, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 377. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 376, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

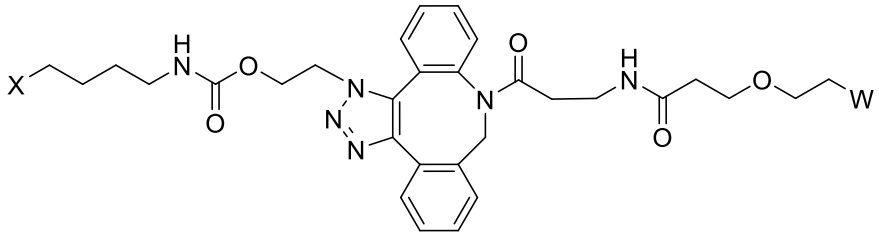
Forma de realización 378. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 377, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 379. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 377, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 380. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

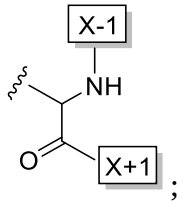


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

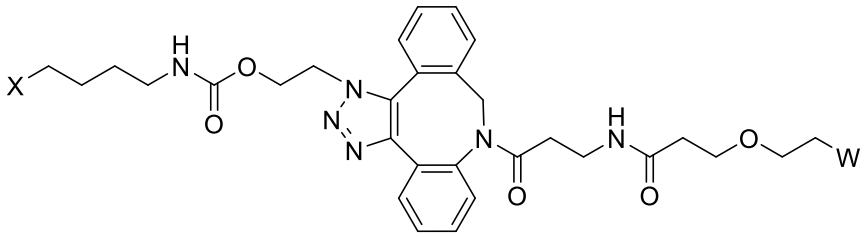
X tiene la estructura:



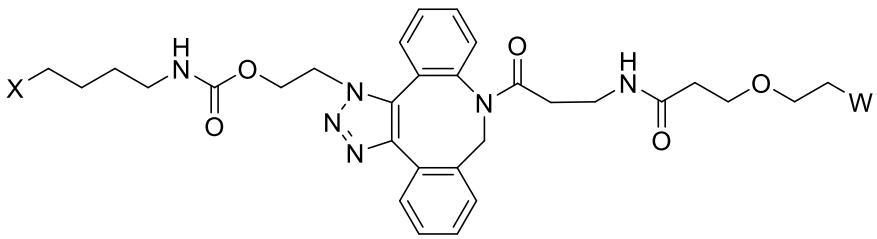
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 380.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

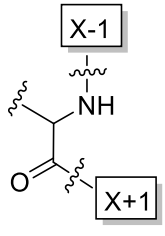


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 381. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.

Forma de realización 382. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71.

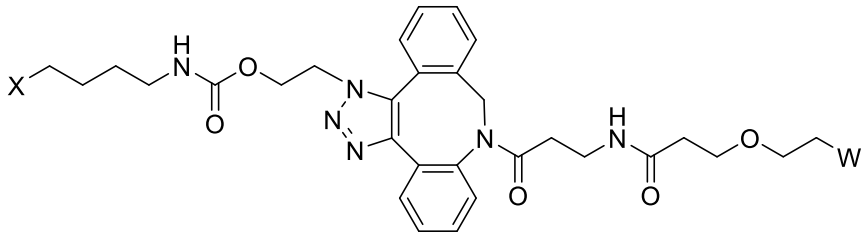
Forma de realización 383. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72.

Forma de realización 384. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73.

Forma de realización 385. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

Forma de realización 386. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

Forma de realización 387. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (II)



fórmula (II);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 388. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.

Forma de realización 389. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71.

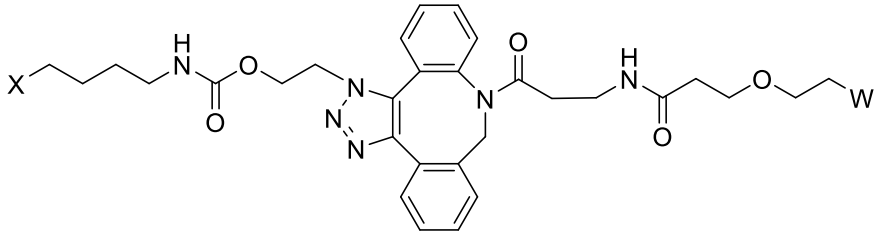
Forma de realización 390. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72.

Forma de realización 391. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73.

Forma de realización 392. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

Forma de realización 393. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 387, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

Forma de realización 394. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 380 o 380.1, en donde el [AzK_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 395. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70.

Forma de realización 396. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71.

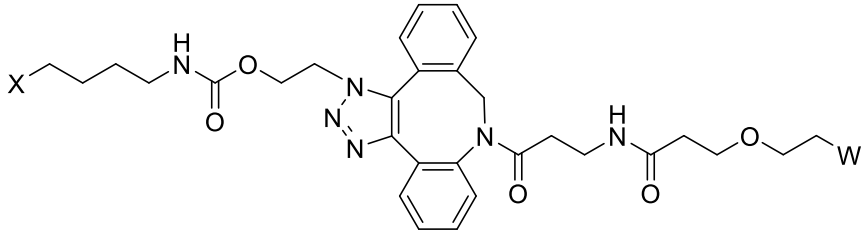
Forma de realización 397. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72.

Forma de realización 398. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73.

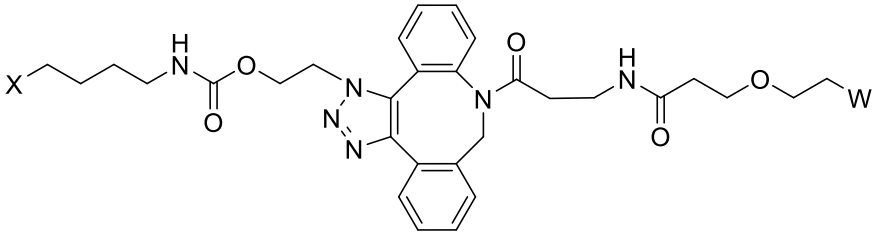
Forma de realización 399. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

Forma de realización 400. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 394, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75.

Forma de realización 401. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

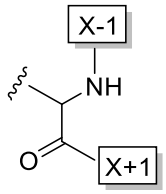


fórmula (III);

en donde:

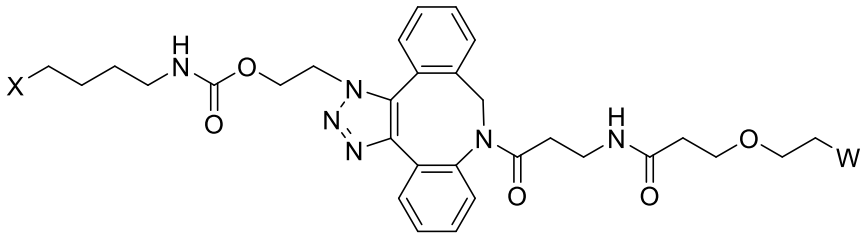
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:

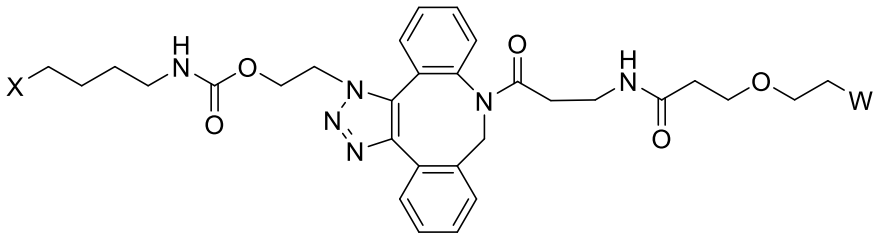


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 401.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 70–75, en donde [AzK_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

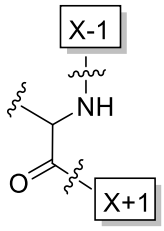


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 402. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 401 o 401.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 403. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 401 o 401.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 404. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 401 o 401.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 405. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 380 to 404, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 406. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 380 to 404, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 407. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 380 to 404, en donde W es un grupo PEG ramificado.

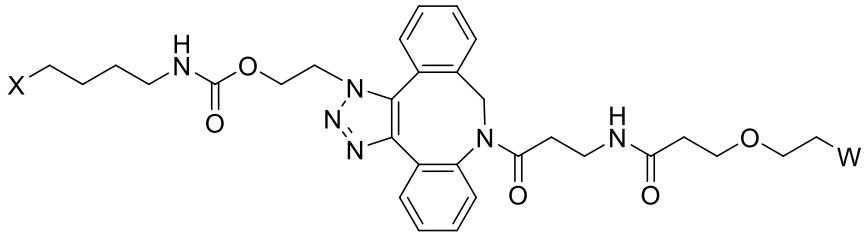
Forma de realización 408. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 380 to 404, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 409. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 408, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

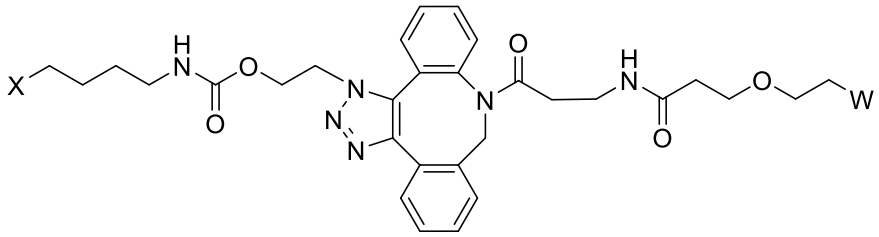
Forma de realización 410. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 409, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 411. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 409, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 412. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

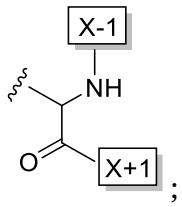


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

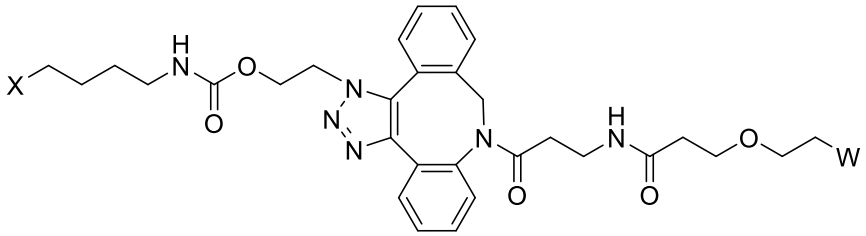
X tiene la estructura:



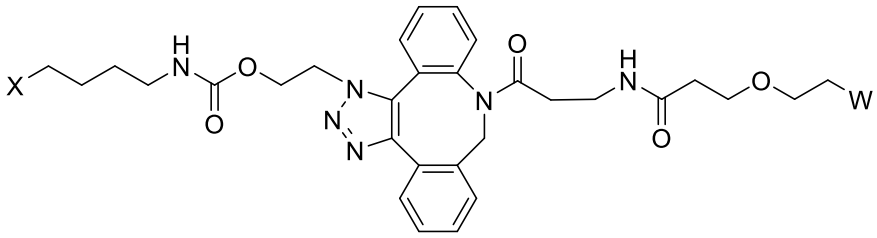
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 412.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II) o la fórmula (III) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

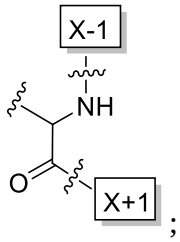


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 413. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

Forma de realización 414. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77.

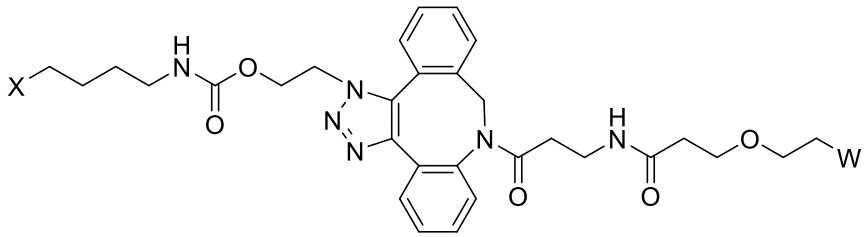
Forma de realización 415. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78.

Forma de realización 416. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

Forma de realización 417. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.

Forma de realización 418. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

Forma de realización 419. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (II):



fórmula (II);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 420. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

Forma de realización 421. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77.

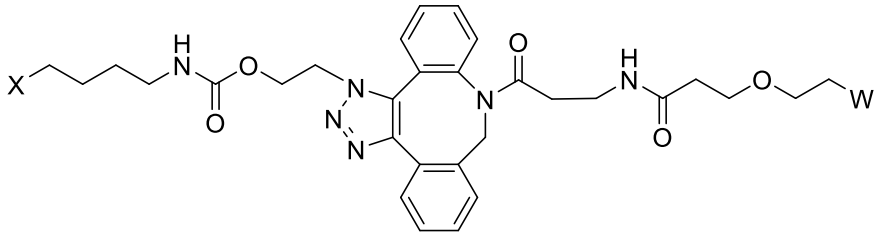
Forma de realización 422. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78.

Forma de realización 423. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

Forma de realización 424. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.

Forma de realización 425. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 419, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

Forma de realización 426. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 412 o 412.1, en donde el [AzK_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (III)



fórmula (III);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 427. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

Forma de realización 428. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77.

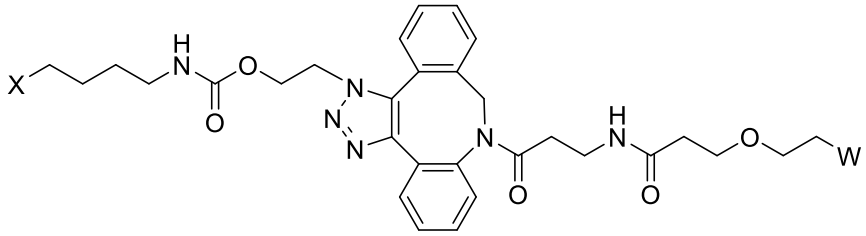
Forma de realización 429. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78.

Forma de realización 430. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

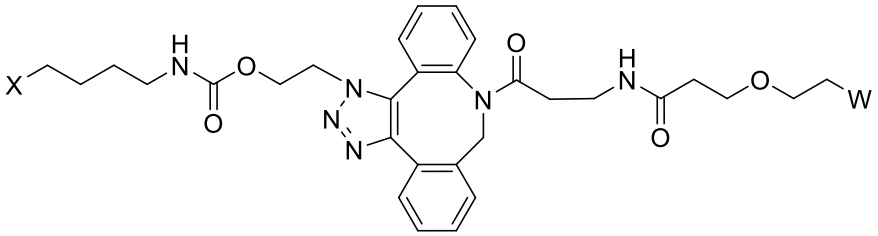
Forma de realización 431. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.

Forma de realización 432. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 426, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

Forma de realización 433. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

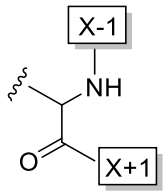


fórmula (III);

en donde:

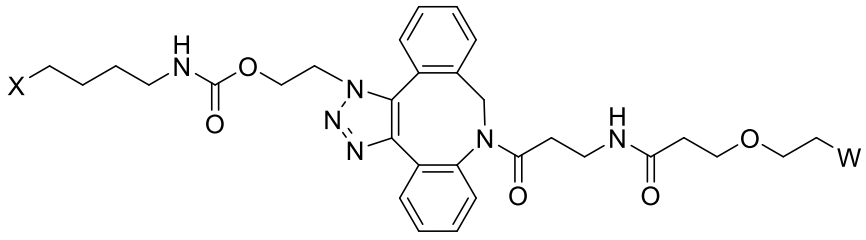
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:

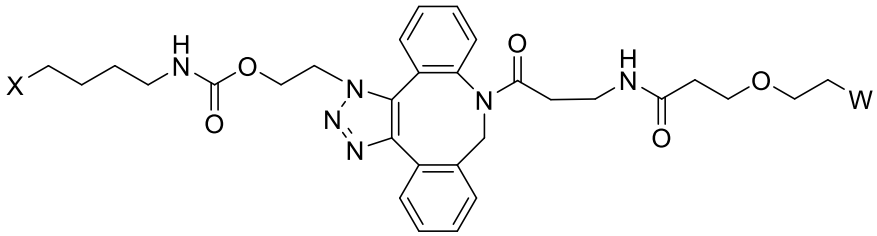


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 433.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 76–81, en donde [AzK_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (II) y la fórmula (III):



fórmula (II);

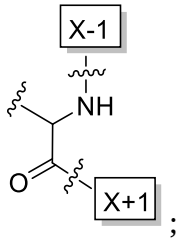


fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 434. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 433 o 433.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 435. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 433 o 433.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 436. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 433 o 433.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (II) a la cantidad de la estructura de la fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 437. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 412 to 436, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 438. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 412 to 436, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 439. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 412 to 436, en donde W es un grupo PEG ramificado.

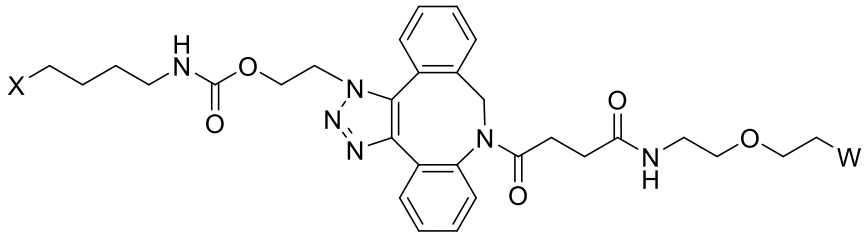
Forma de realización 440. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 412 to 436, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 441. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 440, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

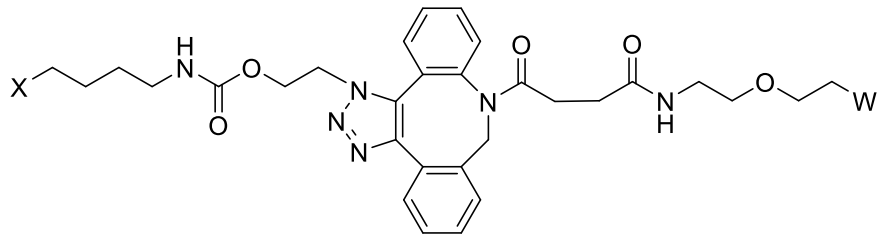
Forma de realización 442. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 441, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 443. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 441, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 444. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

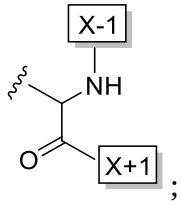


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

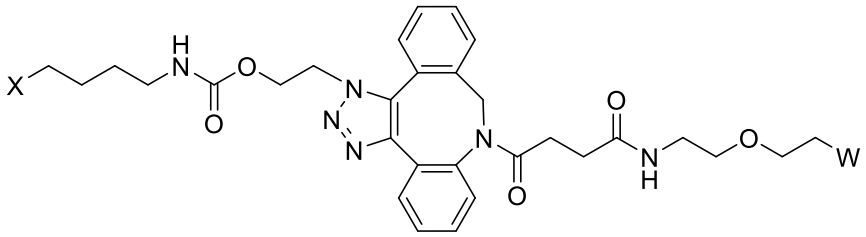
X tiene la estructura:



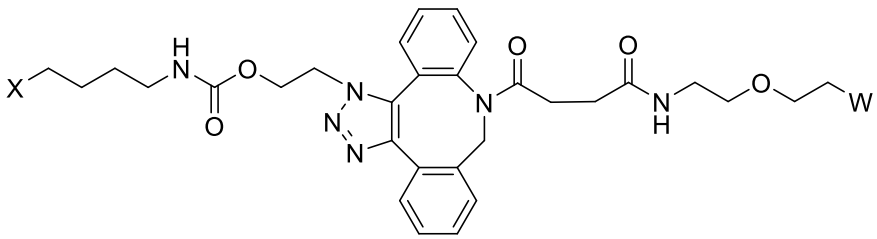
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 444.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

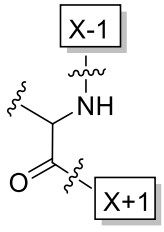


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



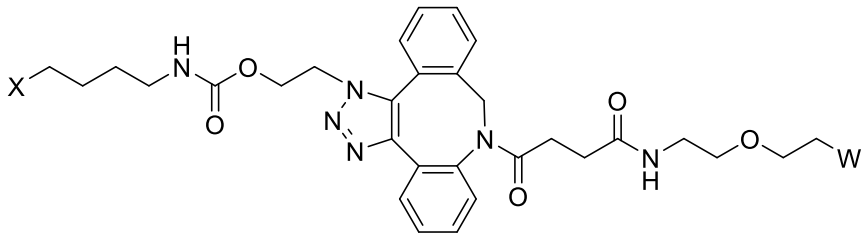
;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 445. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 444 o 444.1, en donde el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V).

Forma de realización 446. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 444 o 444.1, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 447. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82.

Forma de realización 448. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 447, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 449. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 448, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 450. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 449, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 451. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 449, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 452. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83.

Forma de realización 453. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 452, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 454. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 453, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 455. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 454, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 456. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 454, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 457. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84.

Forma de realización 458. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 457, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 459. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 458, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 460. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 459, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 461. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 459, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 462. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

Forma de realización 463. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 462, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 464. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 463, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 465. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 464, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 466. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 464, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 467. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86.

Forma de realización 468. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 467, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 469. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 468, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 470. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 469, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 471. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 469, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 472. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 446, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87.

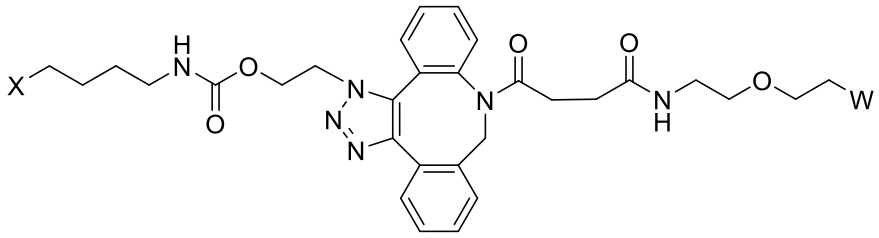
Forma de realización 473. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 472, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 474. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 473, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 475. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 474, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 476. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 474, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 477. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 444 o 444.1, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 478. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82.

Forma de realización 479. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 478, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 480. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 479, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 481. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 480, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 482. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 480, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 483. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83.

Forma de realización 484. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 483, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 485. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 484, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 486. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 485, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 487. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 485, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 488. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84.

Forma de realización 489. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 488, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 490. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 489, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 491. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 490, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 492. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 490, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 493. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

Forma de realización 494. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 493, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 495. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 494, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 496. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 495, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 497. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 495, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 498. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86.

Forma de realización 499. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 498, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 500. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 499, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

Forma de realización 501. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 500, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 502. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 500, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 503. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 477, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87.

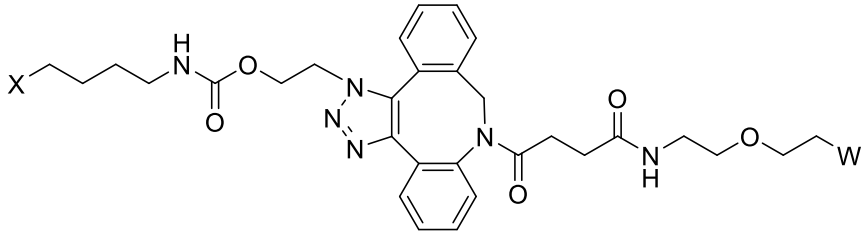
Forma de realización 504. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 503, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa y 45 kDa.

Forma de realización 505. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 504, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 30 kDa y 40 kDa.

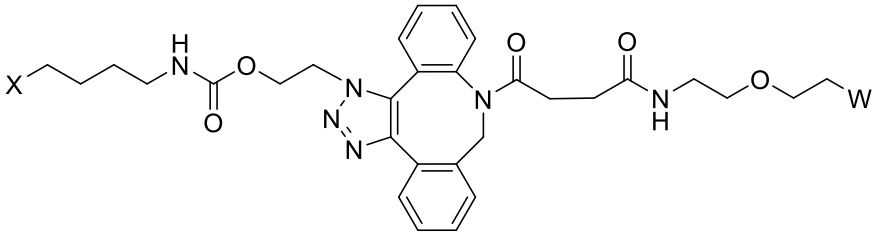
Forma de realización 506. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 505, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa.

Forma de realización 507. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 505, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa.

Forma de realización 508. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

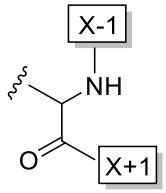


fórmula (V);

en donde:

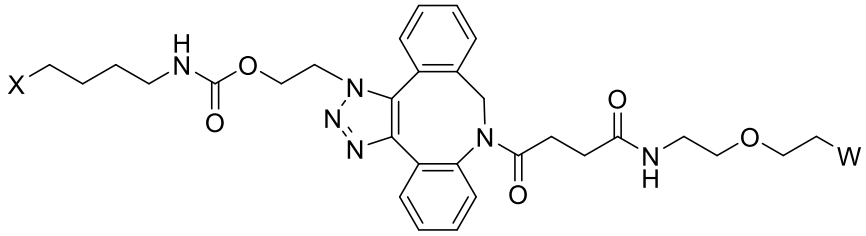
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:

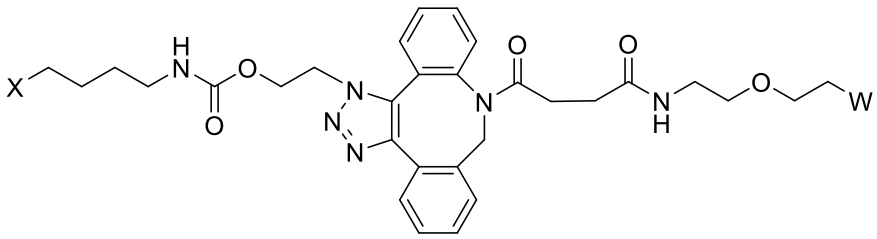


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 508.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 82–87, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

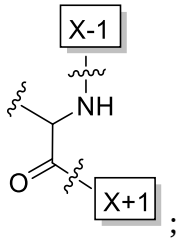


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 509. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 508 o 508.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 510. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 508 o 508.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 511. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 508 o 508.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 512. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 444 to 511, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 513. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 444 to 511, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 514. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 444 to 511, en donde W es un grupo PEG ramificado.

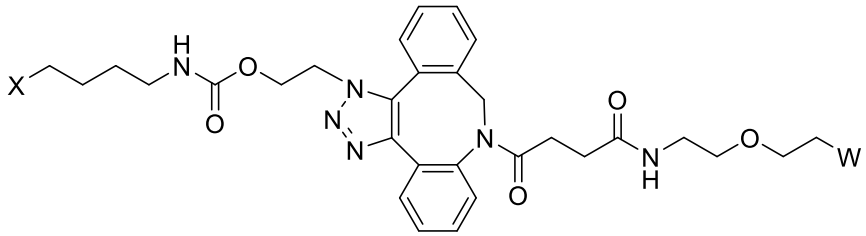
Forma de realización 515. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 444 to 511, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 516. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 515, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

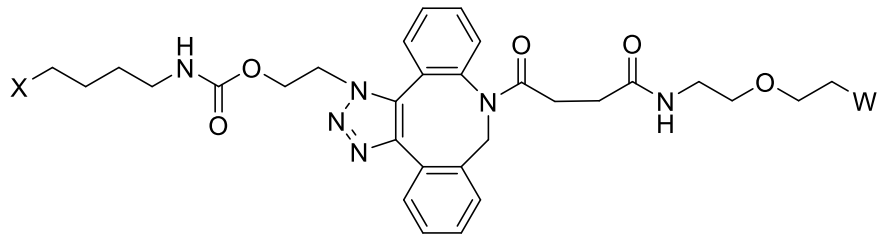
Forma de realización 517. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 516, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 518. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 516, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 519. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

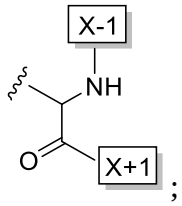


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

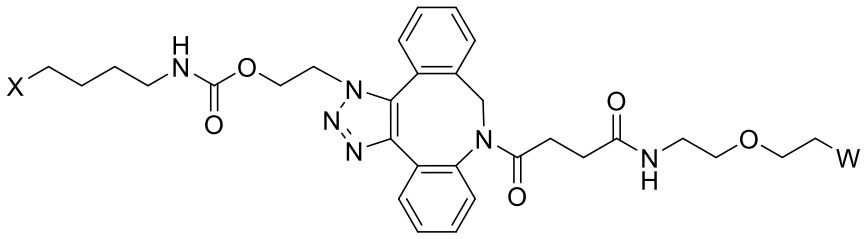
X tiene la estructura:



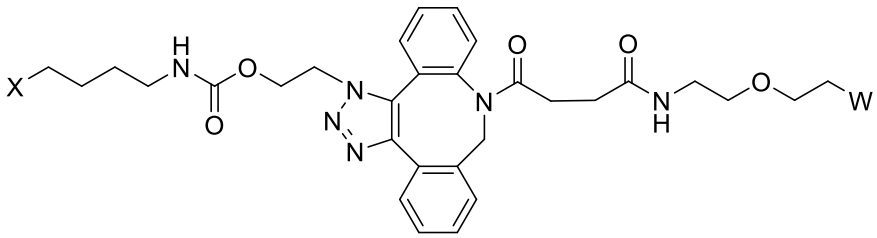
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 519.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o una mezcla de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

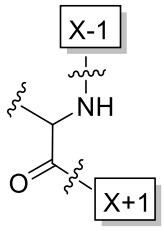


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 520. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88.

Forma de realización 521. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89.

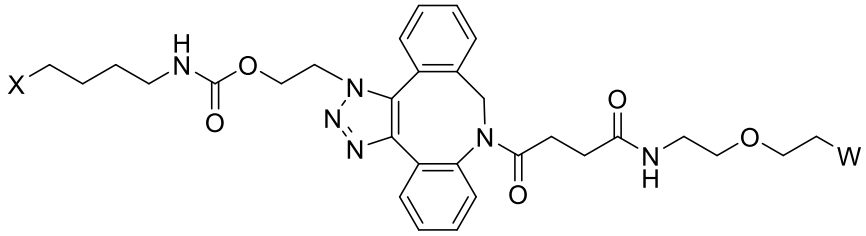
Forma de realización 522. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90.

Forma de realización 523. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91.

Forma de realización 524. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.

Forma de realización 525. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

Forma de realización 526. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (IV)



fórmula (IV);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 527. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88.

Forma de realización 528. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89.

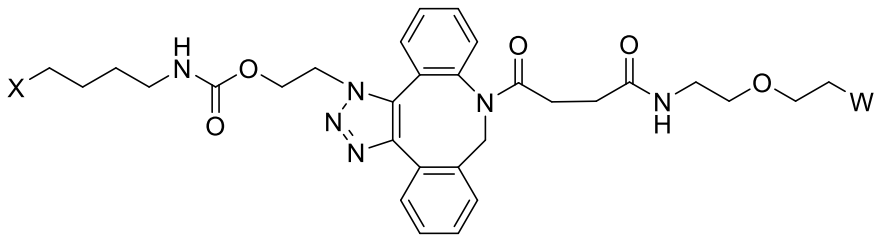
Forma de realización 529. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90.

Forma de realización 530. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91.

Forma de realización 531. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.

Forma de realización 532. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 526, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

Forma de realización 533. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 519 o 519.1, en donde el [AzK_L1_PEG30] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 534. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88.

Forma de realización 535. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89.

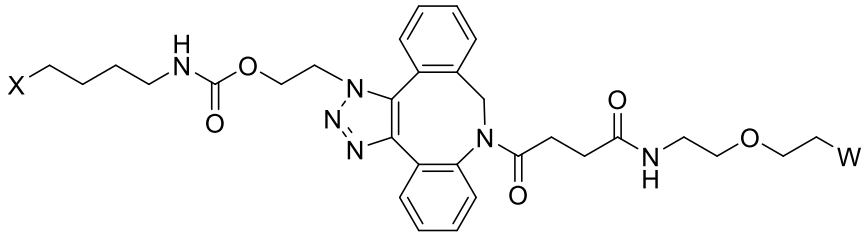
Forma de realización 536. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90.

Forma de realización 537. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91.

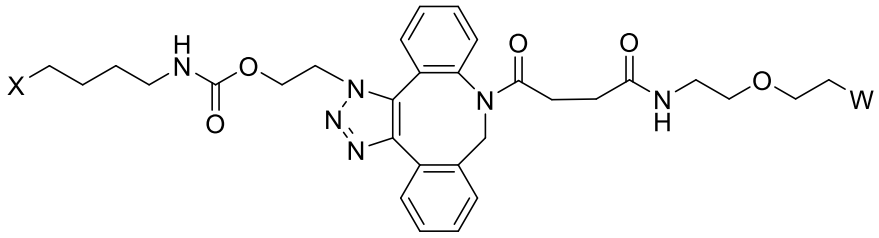
Forma de realización 538. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.

Forma de realización 539. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 533, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93.

Forma de realización 540. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

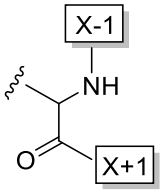


fórmula (V);

en donde:

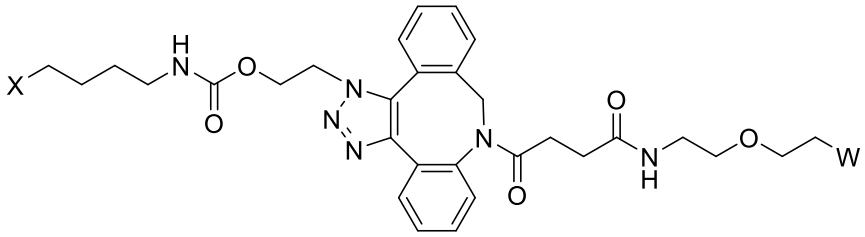
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:

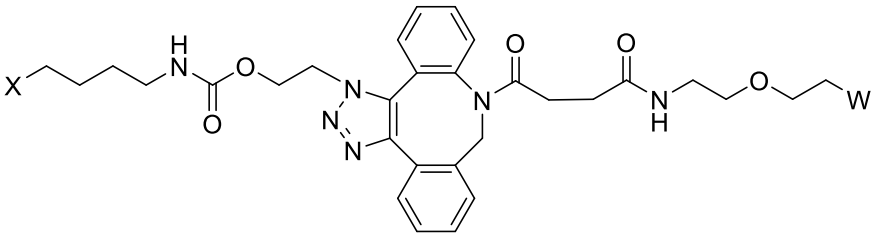


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 540.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 88–93, en donde [AzK_L1_PEG30] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

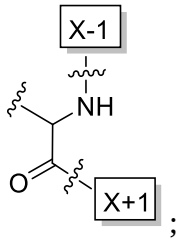


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 30 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 541. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 540 o 540.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 542. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 540 o 540.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 543. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 540 o 540.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 544. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 519 to 543, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 545. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 519 to 543, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 546. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 519 to 543, en donde W es un grupo PEG ramificado.

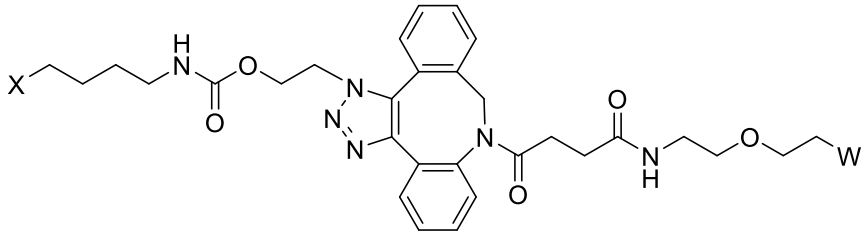
Forma de realización 547. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 519 to 543, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 548. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 547, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

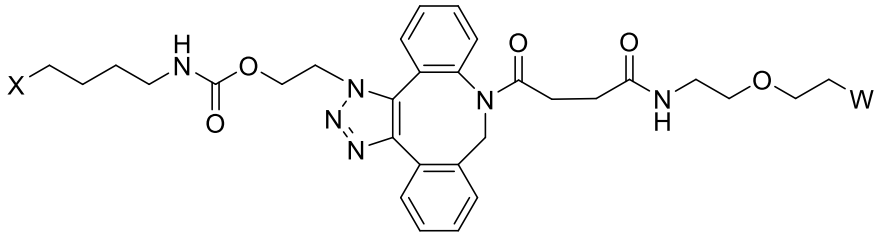
Forma de realización 549. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 548, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 550. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 548, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 551. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

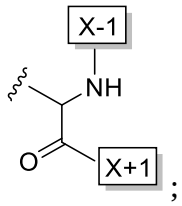


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

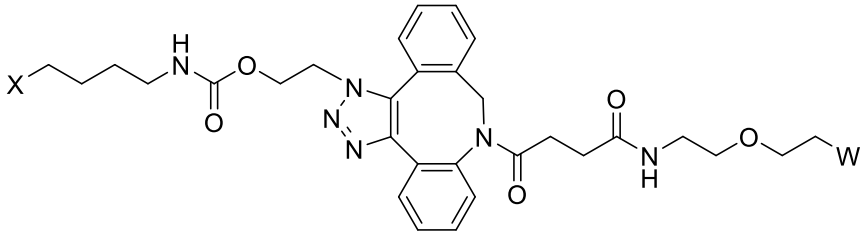
X tiene la estructura:



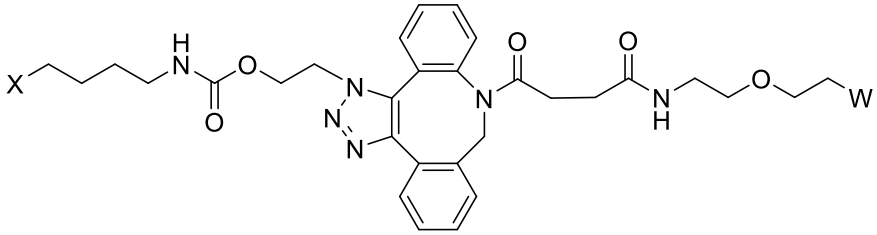
;

o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 551.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV) o la fórmula (V) o es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

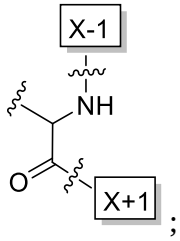


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 552. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94.

Forma de realización 553. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.

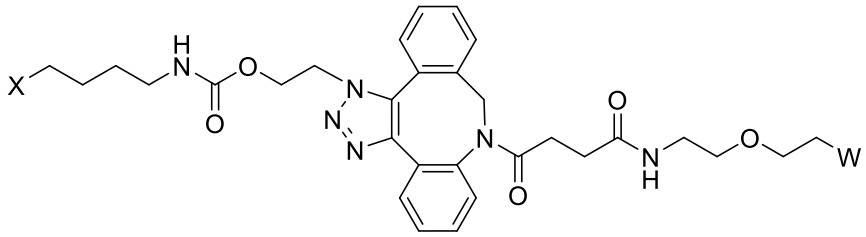
Forma de realización 554. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

Forma de realización 555. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97.

Forma de realización 556. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

Forma de realización 557. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

Forma de realización 558. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (IV):



fórmula (IV);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 559. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94.

Forma de realización 560. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.

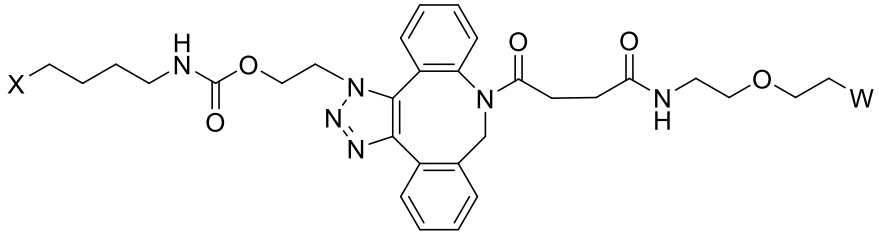
Forma de realización 561. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

Forma de realización 562. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97.

Forma de realización 563. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

Forma de realización 564. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 558, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

Forma de realización 565. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 551 o 551.1, en donde el [AzK_L1_PEG40] tiene la estructura de la fórmula (V)



fórmula (V);
o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 566. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94.

Forma de realización 567. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.

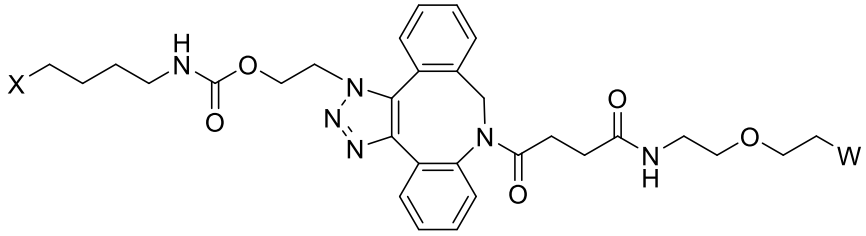
Forma de realización 568. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

Forma de realización 569. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97.

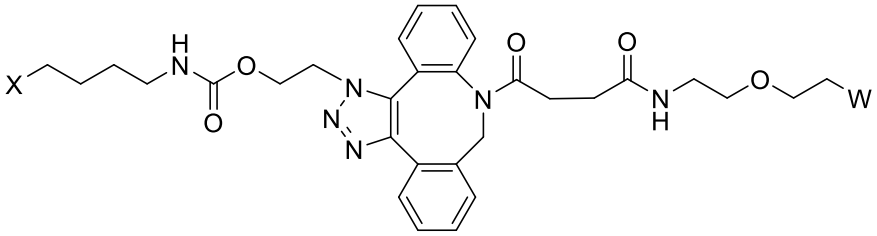
Forma de realización 570. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

Forma de realización 571. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 565, en donde el conjugado de IL–15 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99.

Forma de realización 572. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

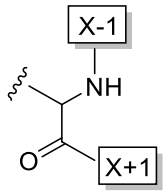


fórmula (V);

en donde:

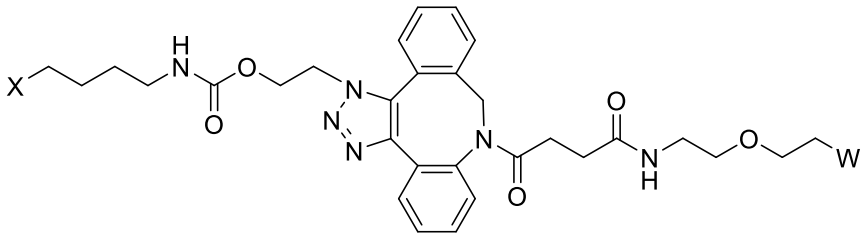
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:

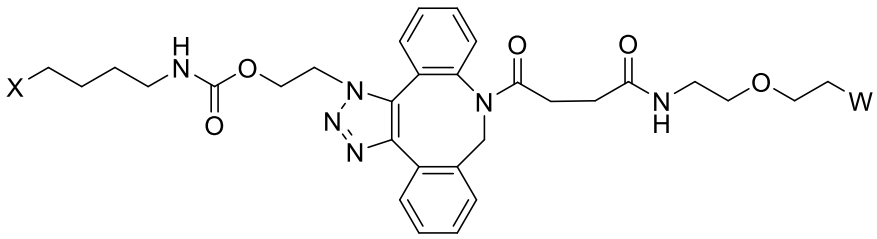


; o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 572.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 94–99, en donde [AzK_L1_PEG40] es una mezcla de las estructuras de la fórmula (IV) y la fórmula (V):



fórmula (IV);

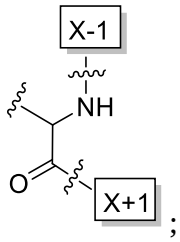


fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular medio de 40 kDa; y

X tiene la estructura:



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 573. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 572 o 572.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es de aproximadamente 1:1.

Forma de realización 574. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 572 o 572.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es mayor que 1:1.

Forma de realización 575. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 572 o 572.1, en donde la relación de la cantidad de la estructura de la fórmula (IV) a la cantidad de la estructura de la fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG40] en el conjugado de IL–15 es menor que 1:1.

Forma de realización 576. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 551 a 575, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de realización 577. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 551 a 575, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de realización 578. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 551 a 575, en donde W es un grupo PEG ramificado.

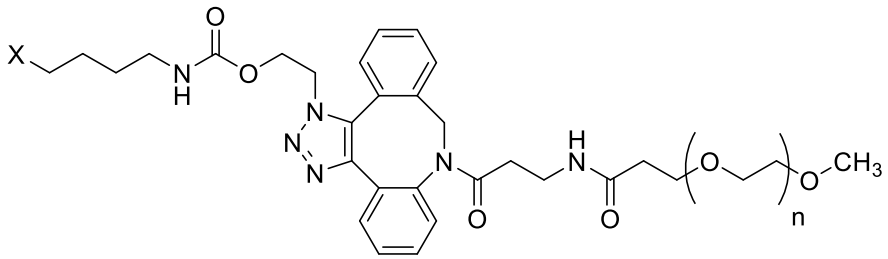
Forma de realización 579. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 551 a 575, en donde W es un grupo PEG metoxi.

Forma de realización 580. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 579, en donde el grupo PEG metoxi es lineal o ramificado.

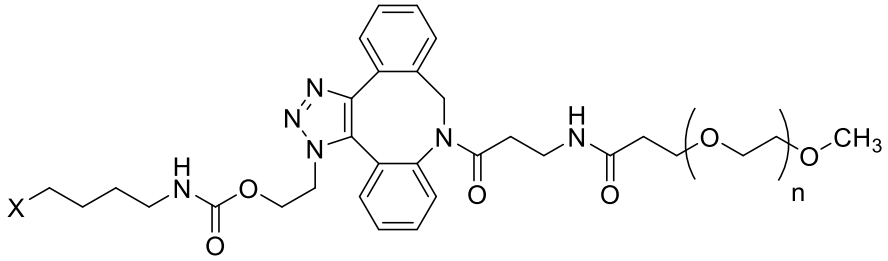
Forma de realización 581. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 580, en donde el grupo PEG metoxi es lineal.

Forma de realización 582. El conjugado de IL–15 de acuerdo con forma de realización 580, en donde el grupo PEG metoxi es ramificado.

Forma de realización 583. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



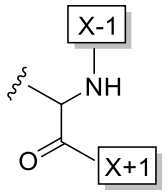
fórmula (VI);



(VII);

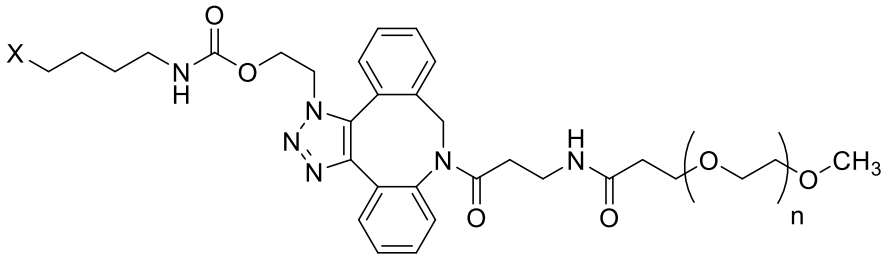
en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

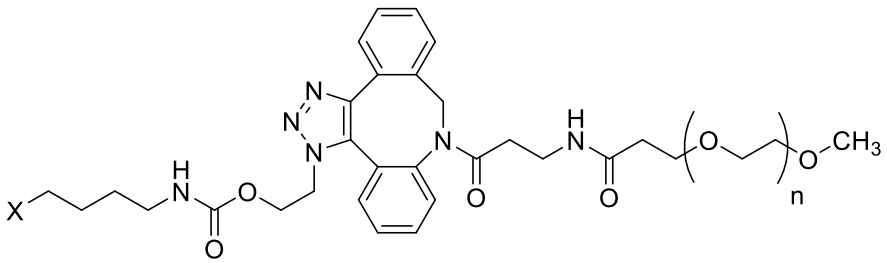
X tiene la estructura: 

.

Forma de realización 583.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



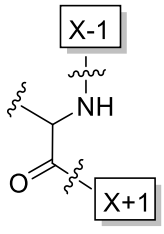
fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 584. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 583 o 583.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83.

Forma de realización 585. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584 en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L25, E53 y N77.

Forma de realización 586. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S18.

Forma de realización 587. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L25.

Forma de realización 588. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E46.

Forma de realización 589. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E53.

Forma de realización 590. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N77.

Forma de realización 591. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 584, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S83.

Forma de realización 592. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 583 a 591, en donde n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000.

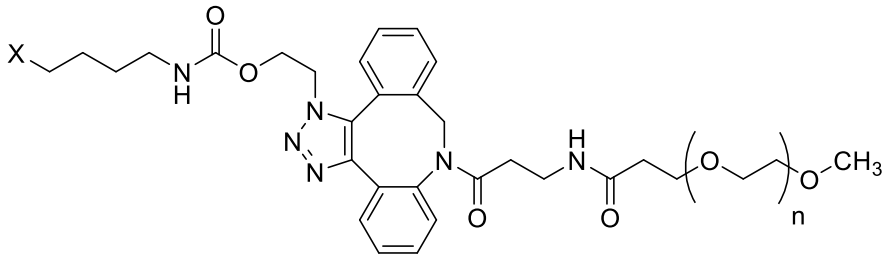
Forma de realización 593. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 583 a 591, en donde n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 594. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 583 a 591, en donde n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000.

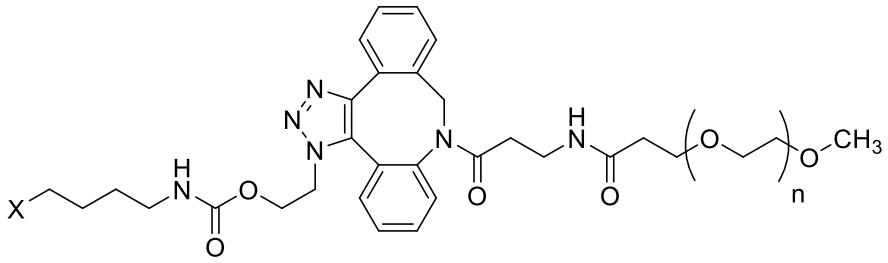
Forma de realización 595. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 583 a 591, en donde n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 596. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 583 a 591, en donde n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800.

Forma de realización 597. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



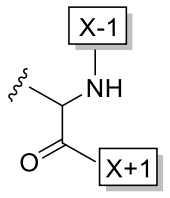
fórmula (VI);



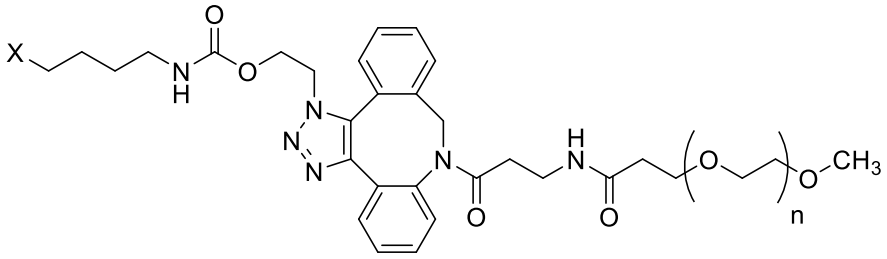
(VII);

en donde:

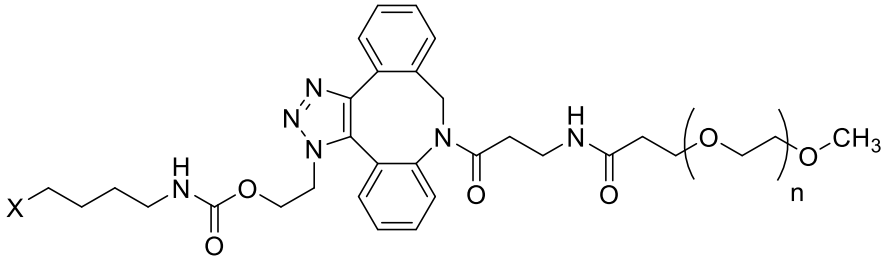
n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  .

Forma de realización 597.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII):



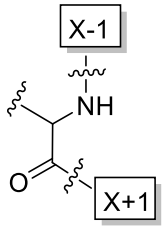
fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 598. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 597 o 597.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII)in la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84.

Forma de realización 599. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L26, E54 y N78.

Forma de realización 600. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S19.

Forma de realización 601. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L26.

Forma de realización 602. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E47.

Forma de realización 603. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII)in la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E54.

Forma de realización 604. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N78.

Forma de realización 605. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 598, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VI) o (VII) o una mezcla de (VI) y (VII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S84.

Forma de realización 606. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 597 to 605, en donde n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000.

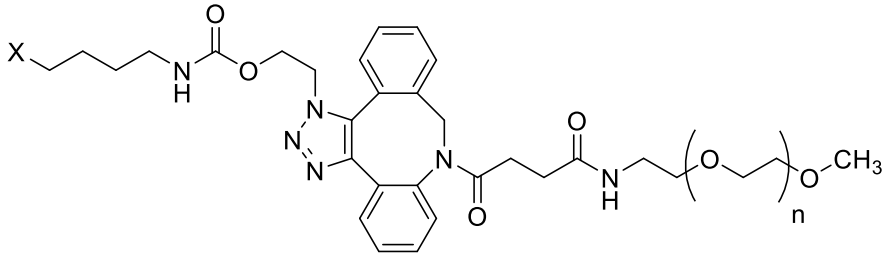
Forma de realización 607. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 597 to 605, en donde n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 608. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 597 to 605, en donde n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000.

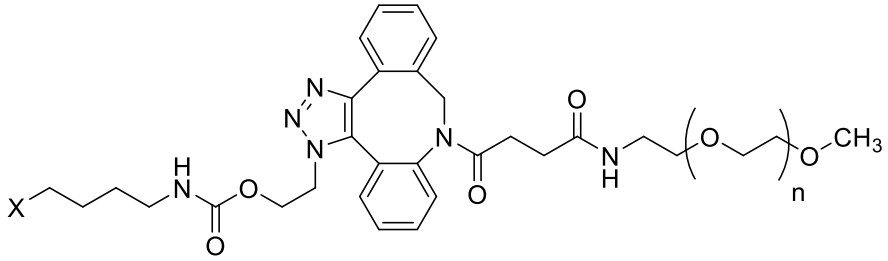
Forma de realización 609. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 597 to 605, en donde n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 610. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado

de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):



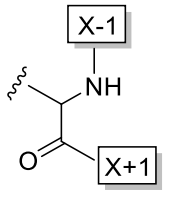
fórmula (VIII);



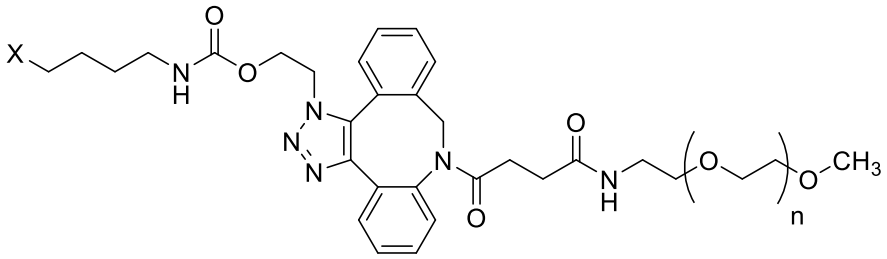
fórmula (IX);

en donde:

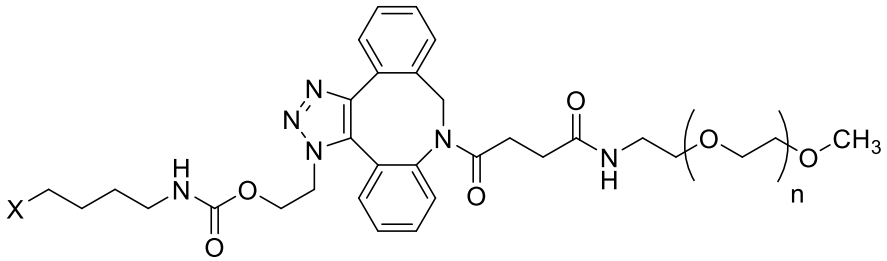
n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  .

Forma de realización 610.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):



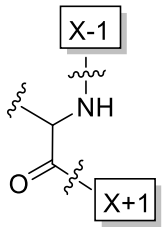
fórmula (VIII);



fórmula (IX);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 611. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 610 o 610.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83.

Forma de realización 612. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L25, E53 y N77.

Forma de realización 613. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S18.

Forma de realización 614. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L25.

Forma de realización 615. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E46.

Forma de realización 616. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E53.

Forma de realización 617. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N77.

Forma de realización 618. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 611, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S83.

Forma de realización 619. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 610 a 618, en donde n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000.

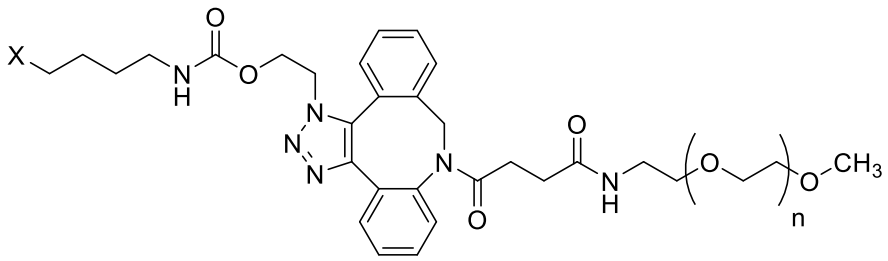
Forma de realización 620. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 610 a 618, en donde n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 621. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 610 a 618, en donde n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000.

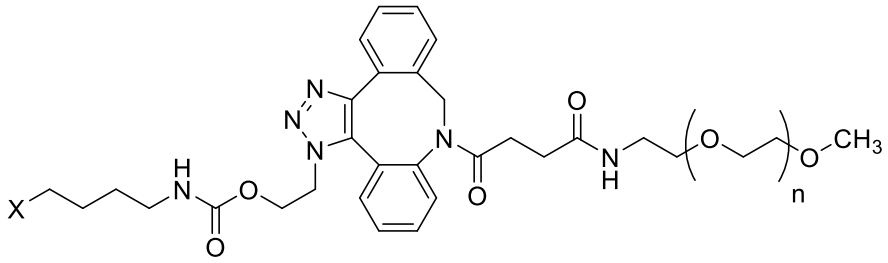
Forma de realización 622. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 610 a 618, en donde n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 623. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 610 a 618, en donde n es de aproximadamente 400 a aproximadamente 800.

Forma de realización 624. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):



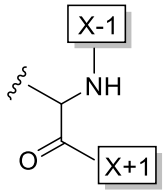
fórmula (VIII);



fórmula (IX);

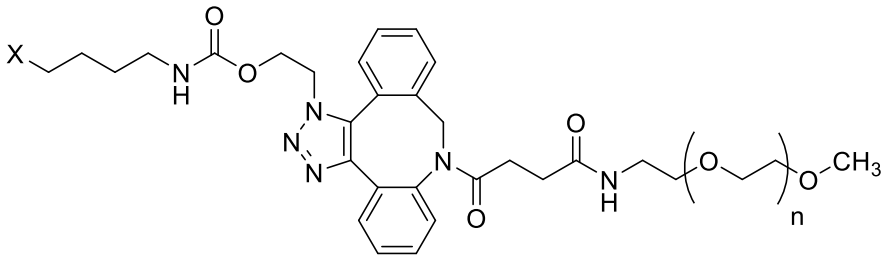
en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y

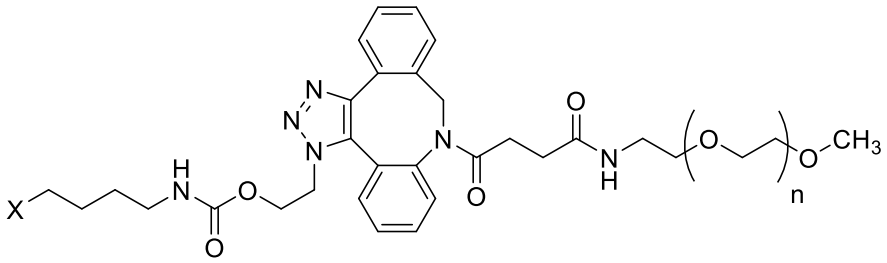
X tiene la estructura: 

.

Forma de realización 624.1. Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX):



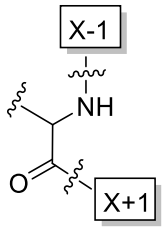
fórmula (VIII);



fórmula (IX);

en donde:

n es un número entero en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 5000; y



;

X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido.

Forma de realización 625. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 624 o 624.1, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84.

Forma de realización 626. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 se selecciona de L26, E54 y N78.

Forma de realización 627. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S19.

Forma de realización 628. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es L26.

Forma de realización 629. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E47.

Forma de realización 630. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es E54.

Forma de realización 631. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es N78.

Forma de realización 632. El conjugado de IL–15 de acuerdo con la forma de realización 625, en donde la posición de la estructura de la fórmula (VIII) o (IX) o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL–15 es S84.

Forma de realización 633. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 624 a 632, en donde n es de aproximadamente 75 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 634. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 624 a 632, en donde n es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 635. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 624 a 632, en donde n es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000.

Forma de realización 636. El conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 624 a 632, en donde n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000.

Forma de realización 637. Un método de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 636.

Forma de realización 638. El método de acuerdo con la forma de realización 637, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

Forma de realización 639. El método de acuerdo con la forma de realización 638, en donde el cáncer de tumor sólido es cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata.

Forma de realización 640. El método de acuerdo con la forma de realización 637, en donde el cáncer es una malignidad hematológica.

Forma de realización 641. El método de acuerdo con la forma de realización 640, en donde la malignidad hematológica es leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítica pequeña

(SLL), linfoma folicular (FL), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado no Burkitt, linfoma de células B de mediastino primario (PMBL), linfoma de células grandes inmunoblástico, linfoma linfoblástico B precursor, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B grandes de mediastino (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma efusivo primario o granulomatosis linfomatoide.

Forma de realización 642. El método de acuerdo con la forma de realización 637, en donde el cáncer en el sujeto se selecciona de carcinoma de células renales (RCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), linfoma clásico de Hodgkin (cHL), linfoma de células B grandes de mediastino primario (PMBCL), carcinoma urotelial, cáncer inestable microsatelital, cáncer estable microsatelital, cáncer gástrico, cáncer cervical, carcinoma hepatocelular (HCC), carcinoma de células de Merkel (MCC), melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer esofágico, glioblastoma, mesotelioma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, tumores de carga mutacional moderada a baja, carcinoma de células escamosas cutáneas (CSCC), cáncer de piel de células escamosas (SCSC), tumores de PD–L1 de baja o ninguna expresión, tumores diseminados sistémicamente al hígado y SNC más allá de su sitio originante anatómico primario y linfoma de células B grandes difuso.

Forma de realización 643. El método de acuerdo con la forma de realización 642, en donde el cáncer en el sujeto se selecciona de carcinoma de células renales (RCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma urotelial y melanoma.

Forma de realización 644. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 637 a 643, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete semanas o una vez cada ocho semanas.

Forma de realización 645. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 637 a 644, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, once cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas.

Forma de realización 646. El método de acuerdo con la forma de realización 645, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana.

Forma de realización 647. El método de acuerdo con la forma de realización 645, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita once cada dos semanas.

Forma de realización 648. El método de acuerdo con la forma de realización 645, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada tres semanas.

Forma de realización 649. El método de acuerdo con la forma de realización 645, en donde el conjugado de IL–15 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada cuatro semanas.

Forma de realización 650. Un método de expansión de poblaciones de células efectoras T (Teff), células T de memoria (Tmem) y células Natural Killer, que comprende:

(a) poner en contacto una célula con un conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 636; y

(b) hacer interactuar IL–15 con las subunidades IL–15Rβ e IL–15Rγ para formar un complejo de IL–15/IL–15Rβγ, en donde el conjugado de IL–15 tiene una menor afinidad con la subunidad IL–15Rα y en donde el complejo de IL–15/IL–15Rβγ estimula la expansión de células Teff, Tmem y NK.

Forma de realización 651. El método de acuerdo con la forma de realización 650, en donde la célula es una célula eucariota.

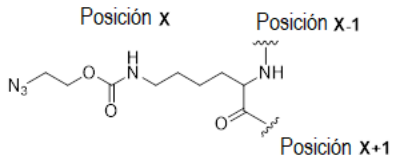
Forma de realización 652. El método de acuerdo con la forma de realización 650, en donde la célula es una célula de mamífero.

Forma de realización 653. El método de acuerdo con la forma de realización 652, en donde la célula es una célula de humano.

Forma de realización 654. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 636 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 655. Un método de preparación de un conjugado de IL–15, que comprende:

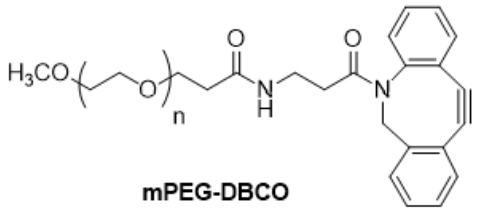
hacer reaccionar un polipéptido de IL–15 que comprende un aminoácido no natural de la fórmula



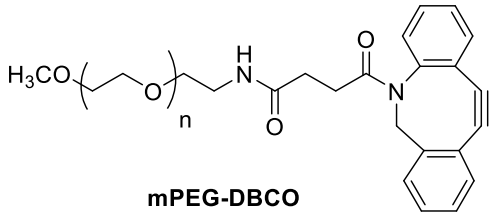
,

en donde el polipéptido de IL–15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL–15 está reemplazado por el aminoácido no natural, Posición X–1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente, Posición X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido y Posición X indica la posición del aminoácido para el que se sustituye el aminoácido no natural,

con un mPEG–DBCO de la fórmula



o



,

en donde n es tal que el mPEG–DBCO comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa,

45 kDa o 50 kDa, produciendo así el conjugado de IL–15.

Forma de realización 656. El método de acuerdo con la forma de realización 655, en donde la Posición X es S18, L25, E46, E53, N77 o S83, en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 1.

Forma de realización 657. El método de acuerdo con la forma de realización 655 o 656, en donde el polipéptido de IL–15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL–15 está reemplazado por el aminoácido no natural.

Forma de realización 658. El método de acuerdo con la forma de realización 655, en donde la Posición X es S19, L26, E47, E54, N78 o S84 en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 3.

Forma de realización 659. El método de acuerdo con la forma de realización 655 o 658, en donde el polipéptido de IL–15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL–15 está reemplazado por el aminoácido no natural.

Forma de realización 660. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 655–659, en donde el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

Forma de realización 661. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 655–659, en donde el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 40 kDa.

Forma de realización 662. El método de acuerdo con la forma de realización 655, en donde el conjugado de IL–15 es el conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–636.

EJEMPLOS

[0370] Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

EJEMPLO 1.

[0371] Expresión de polipéptidos de IL–15 modificados

[0372] Los conjugados de IL–15 se expresaron como cuerpos de inclusión en E. coli usando métodos descritos en este documento en los que se prepararon plásmidos de expresión que codificaban la proteína con la secuencia de aminoácidos deseada que contenían (a) un par de bases no naturales que comprenden un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural nucleótido para proporcionar un codón en la posición deseada en la que se incorporó un aminoácido no natural N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) y un anticodón coincidente en un ARNt, (b) un plásmido que codifica un tARN derivado de M. mazei Pyl y que comprende un nucleótido no natural para proporcionar un anticodón coincidente en lugar de su secuencia nativa, (c) un plásmido que codifica una pirrolisil–tARN sintetasa derivada de M. barkeri (Mb PylRS), y (d) N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK). El oligonucleótido bicatenario que codifica la secuencia de aminoácidos de la variante de IL–15 deseada contenía un codón AXC en, por ejemplo, la posición 18, 25, 46, 53, 77 u 83 de la secuencia que codifica la proteína que tiene SEQ ID. NO: 1, o en la posición 19, 26, 47, 54, 78 u 84 de la secuencia que codifica la proteína que tiene la SEQ ID NO: 3, en la que X es un nucleótido no natural como se describe en este documento. En algunas formas de realización, la célula comprende además un plásmido, que puede ser el plásmido de expresión de la proteína u otro plásmido, que codifica un gen de ARNt ortogonal de M. mazei que comprende un anticodón GYT que se empareja con AXC en lugar de su secuencia nativa, donde Y es un nucleótido no natural como se describe en el presente documento y que puede ser igual o diferente que el nucleótido no natural del codón. X e Y se seleccionaron de nucleótidos no naturales desoxirribo TPT3 (dTPT3), desoxirribo NaM (dNaM), desoxirribo CNMO (dCNMO), ribo TPT3 (TPT3), ribo NaM (NaM), ribo CNMO (CNMO) y los trifosfatos de cada uno (dTPT3TP, dNaMTP, dCNMOTP, TPT3TP, NaMTP y CNMOTP) como se describe en el presente documento (véase también, por ejemplo, Feldman et al., Acc. Chem. Res.2018, 51, págs. 394 a 403; Zhang et al., Nature 2017, 551 (7682), págs. 644 a 647); y Zhang et al., PNAS 2017, 114 (6), págs. 1317 a 1322).

[0373] El polipéptido IL–15 modificado se cultivó a 37ºC, 250 rpm y 5 horas de inducción. El componente de medios fue como se ilustra en la Tabla 2.

Tabla 2.

Nombre	Composición
Medios de crecimiento Para 1 L: 2x 2xYT gránulos, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico Autoclave en ciclo líquido para esterilizar	2xYT 30,8 mM de fosfato dibásico de potasio 19,2 mM de fosfato de potasio monobásico Ampicilina 100 ug/mL 5 ug/ml de cloranfenicol 50 ug/ml de zeocina 37,5 µM de dTPT3TP 150 uM dNaMTP

[0374] Cuando el cultivo de expresión alcanza una DO600 de 0,85–0,9, el cultivo se precargó con trifosfato de NaM (NaMTP) (a una concentración final de 250 uM), trifosfato de TPT3 (TPT3TP) (a una concentración final de 25 uM) y Azido–lisina (a una concentración final de 15 mM). Aproximadamente 15–20 minutos después de la precarga con ribonucleótidos y aminoácidos, se añadió IPTG y la proteína se expresó durante aproximadamente 5 horas.

[0375] *Cuerpo de inclusión*

[0376] Tras la recogida del sedimento celular, los sedimentos se procesaron adicionalmente para los cuerpos de inclusión. En resumen, se resuspendió un sedimento celular de 1 l en 10 ml de tampón de lisis (Tris–HCl 20 mM, pH 8,0; NaCl 150 mM; DTT 1 mM; e inhibidor de proteasa (1 sedimento/50 ml)). Después de la resuspensión, el volumen de 1 l de sedimento se aumentó a 45 ml con tampón de lisis y se pasó por un microfluidizador por 2x. A continuación, la muestra se transfirió a un tubo de centrífuga de 50 ml y se centrifugó a 16 k rpm durante 20 minutos a 4 ºC. A continuación, se resuspendió el sedimento en sedimento en 5 ml de tampón de lisis y el volumen total se aumentó a 30 ml con tampón de lisis. Se añadió aproximadamente un 10% de Triton X–100 hasta una concentración final del 0,5%. Luego, la solución se centrifugó a 16 k rpm durante 20 minutos a 4 ºC, y el sedimento se recogió y se lavó 3 veces con 30 ml de tampón de lisis. Se utilizó una jeringa de 5 ml con agujas para resuspender completamente con cada lavado. Después de un centrifugado final, deseche el sobrenadante y el sedimento se congeló rápidamente para almacenarlo a –80 °C.

[0377] *Solubilización y replegado*

[0378] Se añadieron aproximadamente 5 ml de tampón de solubilización al sedimento del cuerpo de inclusión. Después de la resuspensión, se aumentó el volumen a 30 ml en tampón de solubilización. A continuación, la muestra se incubó a 4 °C durante 30–60 minutos. Luego, la muestra se transfirió a 2 tubos de centrífuga de 50 ml (15 ml/tubo) y se agregaron 15 ml de tampón de dilución a cada tubo. A continuación, la muestra se dializó posteriormente en tampón A1 durante la noche a 4 ºC, seguido de tampón de diálisis A2, tampón de diálisis A3,

tampón de diálisis A4 y tampón de diálisis A5. Después de la diálisis, la muestra se centrifugó a 4000 rpm durante 30 minutos a 4 ° C y se concentró hasta aproximadamente 5 ml.

[0379] La Tabla 3 ilustra los tampones de solubilización.

Nombre	**Composición**
Tampón de solubilización	6 M de Guanidina–HCL 20 mM de Tris–HCl, pH 8.0 1 mM de DTT 20 mM de Imidazol
Tampón de dilución	3 M de Guanidina–HCL 20 mM de Tris–HCl, pH 8.0 1 mM de DTT 20 mM de Imidazol
Tampón de diálisis A1	2 M de Guanidina–HCl 20 mM de Tris–HCl, pH 8.5 150 mM de NaCl 1 mM de GSH (glutatión reducido) 0.1 mM GSSG (glutatión oxidado) 0.4 M de L–Arginina
Tampón de diálisis A2	0.75 M de Guanidina–HCl 20 mM de Tris–HCl, pH 8.5 150 mM de NaCl 1 mM de GSH (glutatión reducido) 0.1 mM de GSSG (glutatión oxidado) 0.4 M de L–Arginina
Tampón de diálisis A3	20 mM de Tris–HCl, pH 8.5 150 mM de NaCl 1 mM de GSH (glutatión reducido) 0.1 mM de GSSG (glutatión oxidado) 0.1 M de L–Arginina
Tampón de diálisis A4	20 mM de Tris–HCl, pH 8.5 150 mM de NaCl
Tampón de diálisis A5	20 mM de Tris–HCl, pH 7.5 12.5 mM de NaCl

[0380] *Purificación*

[0381] La muestra se purificó primero en una columna de filtración en gel GE HiLoad 16/600 Superdex de 200 pg con tampón de elución 1x PBS, seguido de una columna de intercambio aniónico GE HiTrapQ para eliminar el PEG libre, y luego una cromatografía de fase inversa con un gradiente de elución. de tampón de elución al 30%–70% en 20 volúmenes de columna.

[0382] La Tabla 4 ilustra los tampones usados para la cromatografía de intercambio aniónico. La Tabla 5 ilustra los tampones utilizados para la cromatografía de fase inversa.

Tabla 4

Nombre	**Composición**
Tampón de corrida	20 mM de Tris–HCl, pH 7.5

Tampón de elución	20 mM de Tris–HCl, pH 7.5 500 mM de NaCl

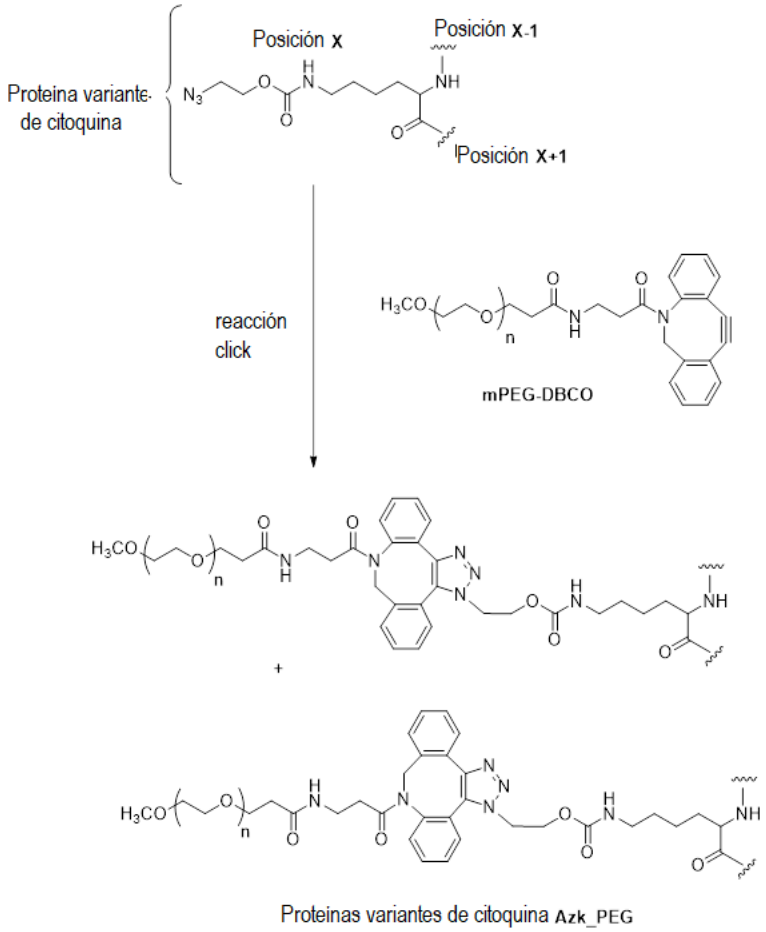
Tabla 5

Nombre	**Composición**
Tampón de corrida	4.5% de Acetonitrilo 0.043% de TFA
Tampón de elución	90% de Acetonitrilo 0.028% de TFA

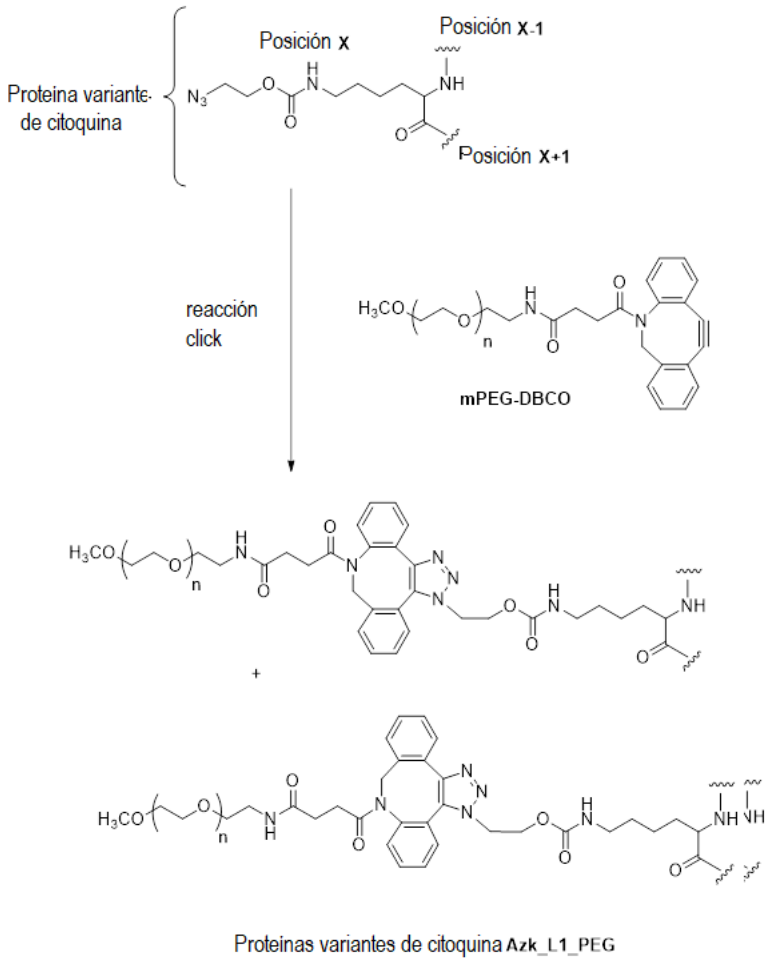
[0383] *Conjugación*

[0384] Después de la purificación, el producto de IL–15 que contenía te AzK se pegilado específico en el sitio usando química click libre de cobre mediado por DBCO para unir restos de mPEG covalentes estables a te AzK (Esquema 1 y 2).

[0385] Esquemas 1 y 2. Síntesis ejemplar de variantes de interleuquina AzK_PEG (en la que n indica el número de unidades PEG repetidas). La reacción del resto AzK con el resto alquinilo DBCO puede proporcionar un producto regioisomérico o una mezcla de productos regioisoméricos.


Proteina variante de citoquina
Posición X
Posición X-1
Posición X+1
reacción click
mPEG-DBCO
Proteinas variantes de citoquina Azk_PEG

Esquema 1



Esquema 2

[0386] Los compuestos IL–15_L26 [AzK_PEG30], IL–15_E54 [AzK_PEG30] e IL–15_N78 [AzK_PEG30] se utilizaron en los Ejemplos 2 y 3, a continuación.

[0387] El compuesto IL–15_L26 [AzK_PEG30] es el compuesto que tiene la SEQ ID NO: 71 en el que [AzK_PEG30] es la estructura de la fórmula (II), la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. El compuesto se preparó preparando primero una proteína que tiene la SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de leuquina en la posición 26 (L26) (donde la posición 1 es el residuo de metionina N–terminal) se reemplazó por N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) para proporcionar un compuesto que tiene SEQ ID NO: 59. A continuación, se dejó que la proteína que contenía AzK reaccionara en condiciones de química de clic con DBCO que comprende un grupo PEG lineal metoxi que tiene un peso molecular promedio de 30 kDa para producir un producto que tiene la SEQ ID NO: 71 que comprende la fórmula (II), la fórmula

(III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo PEG lineal metoxi que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. El compuesto también se puede definir como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de leuquina en la posición 26 (L26) se reemplaza por la estructura de la fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI)) y (VII), y en donde n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa. El compuesto también se puede definir como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de leuquina en la posición 26 (L26) se reemplaza por la estructura de la fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X)) y (XI), y en el que n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

[0388] El compuesto IL–15_E54 [AzK_PEG30] es el compuesto que tiene la SEQ ID NO: 73 en el que [AzK_PEG30] es la estructura de la fórmula (II), fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. El compuesto se preparó preparando primero una proteína que tiene la SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de ácido glutámico en la posición 54 (E54) (donde la posición 1 es el residuo de metionina N–terminal) se reemplazó por N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) para proporcionar un compuesto que tiene SEQ ID NO: 61. A continuación, la proteína que contiene AzK se dejó reaccionar en condiciones de química de clic con DBCO que comprende un grupo PEG lineal metoxi que tiene un peso molecular medio de 30 kDa para producir un producto que tiene la SEQ ID NO: 73 que comprende la fórmula (II), la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo PEG lineal, metoxi, que tiene un peso molecular medio. de 30 kDa. El compuesto también se puede definir como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de ácido glutámico en la posición 54 (E54) se reemplaza por la estructura de la fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII), y en donde n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa. El compuesto también puede definirse como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el ácido glutámico en la posición 54 (E54) se reemplaza por la estructura de la fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X)) y (XI), y en el que n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

[0389] El compuesto IL–15_N78 [AzK_PEG30] es el compuesto que tiene la SEQ ID NO: 74 en el que [AzK_PEG30] es la estructura de la fórmula (II), fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. El compuesto se preparó preparando primero una proteína que tiene la SEQ

ID NO: 3 en la que el residuo de asparagina en la posición 78 (N78) (donde la posición 1 es el residuo de metionina N–terminal) se reemplazó por N6–((2–azidoetoxi)–carbonil)–L–lisina (AzK) para proporcionar un compuesto que tiene SEQ ID NO: 62. A continuación, se dejó que la proteína que contenía AzK reaccionara en condiciones de química de clic con DBCO que comprende un grupo PEG lineal metoxi que tiene un peso molecular medio de 30 kDa para proporcionar un producto que tiene la SEQ ID NO: 74 que comprende la fórmula (II), la fórmula (III) o una mezcla de la fórmula (II) y (III), en la que W es un grupo PEG lineal metoxi que tiene un peso molecular medio de 30 kDa. El compuesto también se puede definir como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de asparagina en la posición 78 (N78) se reemplaza por la estructura de la fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI)) y (VII), y en donde n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa. El compuesto también se puede definir como que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 en la que el residuo de asparagina en la posición 78 (N78) se reemplaza por la estructura de la fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X)) y (XI), y en el que n es un número entero tal que el grupo PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

EJEMPLO 2

[0390] ***Perfil de respuesta inmune ex vivo de conjugados de IL–15 en sangre completa de primates no humanos (NHP)***

[0391] Se realizaron perfiles de concentración–respuesta de la fosforilación de STAT5 en sangre completa de mono cinomolgo con los compuestos IL–15_L26 [AzK_PEG30], IL–15_E54 [AzK_PEG30] e IL–15_N78 [AzK_PEG30] usando citometría de flujo multicolor (PrimityBio LLC, Fremont, CA) para determinar las diferencias en la activación de subpoblaciones de células inmunitarias primarias tras la estimulación con cada uno de los conjugados. Se trató sangre entera fresca de mono de 2 donantes con IL–15 nativa, IL–15_L26 [AzK_PEG30], IL–15_E54 [AzK_PEG30] o IL–15_N78 [AzK_PEG30] en series de dilución de 5 veces. La concentración máxima de IL–15_L26 [AzK_PEG30] fue de 100 µg/ml, mientras que las concentraciones máximas de IL–15_E54 [AzK_PEG30] e IL–15_N78 [AzK_PEG30] fueron de 30 µg/ml cada una. Las poblaciones de células tratadas se incubaron a 37 °C durante 45 minutos antes de la adición de BD Lyse/Fix Buffer y la tinción con el panel de anticuerpos fluorescentes que se muestra en la Tabla 6. Se utilizó citometría de flujo multicolor para detectar y cuantificar la activación de pSTAT5 en diferentes CD8+ T y Subconjuntos de células NK.

[0392] Tabla 6. Panel de tinción para el estudio de citometría de flujo de sangre completa de mono cynomolgus

Población celular	**Marcador**
Pan–T	CD3
CD4	CD4
CD8	CD8
Treg	FoxP3
Treg (activación)	CD25
Memoria/naíf	CD45RA
NK	CD7
NK	CD16
Señalización	pSTAT5

En poblaciones de células NK y T efectoras (CD3 + CD8+), IL–15_N78 [AzK_PEG30] e IL–15_E54 [AzK_PEG30] retuvieron la potencia en relación con la IL–15 nativa, con valores de EC50 para la producción de pSTAT5 entre 2 y 3 veces la citoquina nativa. En contraste, los valores de EC50 para la inducción de pSTAT5 para IL–15_L26 [AzK_PEG30] en poblaciones de células CD8+ T y NK se redujeron en ~ 164 y ~ 115 veces, respectivamente, en comparación con IL–15 nativa. El aumento sustancial de EC50 para IL–15_L26 [AzK_PEG30] indica que la pegilación en esta posición reduce el agonismo de los receptores de IL–15. Los datos de EC50 para los compuestos se muestran en la Tabla 7 y los gráficos se muestran en las Figs. 1A y 1B.

[0393] Tabla 7. Respuesta a la dosis para la señalización de STAT5 (EC50) en sangre completa de mono cynomolgus tratada con IL–15 nativa o conjugados de IL–15

Compuestos	Células T CD8+ EC_{50} (ng/ml)	Células NK EC_{50} (ng/ml)
IL–15 nativa	6.3	1.9
IL–15_N78[AzK_PEG30]	15.7	3.9
IL–15_E54[AzK_PEG30]	9.2	1.8
IL–15_L26[AzK_PEG30]	1,036.7	218.6

[0394] ***Perfiles de respuesta inmune ex vivo de conjugados de IL–15 PEG en esplenocitos de ratón***

[0395] El perfil de concentración–respuesta de la fosforilación de STAT5 en esplenocitos de ratón C57BL6 se realizó usando citometría de flujo multicolor para determinar las diferencias en la EC50 tras la estimulación con los compuestos IL–15_L26 [AzK_PEG30], IL–15_E54 [AzK_PEG30] e IL–15_N78 [AzK_PEG30]. Los esplenocitos de ratón se procesaron siguiendo un método estándar. Brevemente, los bazos de ratones C57BL6 se cortaron en trozos pequeños y se presionaron a través del colador y las células se lavaron a través del colador con PBS. Después de la centrifugación, las células se recuperaron en el sedimento. Los glóbulos rojos (RBC) se lisaron usando tampón de lisis RBC (Biolegend 420301) y las células restantes se recuperaron después de pasar a través de un colador. Después de la centrifugación, las células se lavaron una vez y se resuspendieron en medio RPMI de esplenocitos completo (RPMI (Gibco Cat3 22–400–089), FBS al 10%, P/S al 1%). Los esplenocitos recién preparados se trataron durante 45 min a 37ºC con IL–15 nativa, IL–15_L26 [AzK_PEG30], IL–15_E54 [AzK_PEG30] o IL–15_N78 [AzK_PEG30] en series de dilución de 5 veces. La concentración inicial superior para el compuesto IL–15_L26 [AzK_PEG30] fue 200 µg/ml. La concentración inicial superior de los compuestos IL–15_E54 [AzK_PEG30] e IL–15_N78 [AzK_PEG30] fue de 20 µg/ml cada uno. Después, las células se fijaron con Cytofix (BD 554655) y se tiñeron con el panel de anticuerpos fluorescentes que se muestra en la Tabla 8.

[0396] Tabla 8. Panel de tinción para el estudio de citometría de flujo de esplenocitos de ratón

Población celular	**Marcador**
Pan–T	CD3
Célula T CD4	CD4
Célula T CD8 T	CD8
Treg	FoxP3
Treg (activación)	CD25
Célula T naíf	CD62L
Célula efectora/de memoria	CD44
NK	CD49b
NK	NKp46
Señalización	pSTAT5

[0397] En poblaciones de células T CD8+, la IL–15 nativa y el compuesto IL–15_N78 [AzK_PEG30] mostraron una relación dosis–respuesta bifásica consistente con niveles

heterogéneos de expresión de IL–15Rα en células no estimuladas (Ring AM et al. Nature Immunol 2012). Se observó el mismo perfil con este compuesto para células T naífs y efectoras/CD8+ de memoria. Los compuestos IL–15_L26 [AzK_PEG30] e IL–15_E54 [AzK_PEG30] son variantes no alfa que se ha demostrado que poseen una unión in vitro reducida a IL15Rα en estudios de resonancia de plasmón superficial. Los compuestos demostraron curvas dosis–respuesta monofásicas consistentes con una falta de participación de IL–15Rα. Se sabe que las células NK no estimuladas poseen niveles muy bajos de IL–15Rα y, por lo tanto, las curvas de respuesta a la dosis para los compuestos reflejan un acoplamiento diferente de IL–15Rβ/IL–2Rβ.

EJEMPLO 3

[0398] ***Estudio in vivo del conjugado IL–15 ejemplar***

[0399] El compuesto IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] (SEQ ID NO: 44) se preparó y ensayó en un estudio in vivo en ratones C57BL/6. Se entendió que la muestra del compuesto analizado también puede haber comprendido el compuesto que comprende un residuo de metionina N–terminal ((IL–15_N78 [AzK_L1_PEG30] (SEQ ID NO: 92)), que no se esperaba que afectara los resultados del estudio.. Los ratones se dividieron en 5 grupos como se muestra en la Tabla 9: (a) al grupo 1 se le administró vehículo; (b) al grupo 2 se le administró una única dosis intravenosa (IV) de IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] a una dosis de 0,1 mg/kg; (c) al grupo 3 se le administró una única dosis intravenosa de IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] a una dosis de 0,3 mg/kg; (d) al grupo 4 se le administró una única dosis intravenosa de IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] a dosis de 1 mg/kg, y (e) el grupo 5 no recibió vehículo ni IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30].

[0400] Tabla 9.

Grupo	**Tratamiento**	**Nivel de dosis (mg/kg)**
1	Vehículo	0
2	IL–15_N77[AzK_L1_PEG30]	0.1
3	IL–15_N77[AzK_L1_PEG30]	0.3
4	IL–15_N77[AzK_L1_PEG30]	1.0
5	Predosis	No aplicable

[0401] Se extrajo sangre completa de ratones en los siguientes puntos de tiempo posteriores a la dosificación: 8 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 120 horas, 168 horas, 240 horas y 288 horas. Las muestras de sangre se colocaron en

un tubo de K3–EDTA y se colocaron aproximadamente 100 µl en un tubo de microcentrífuga, se colocaron en hielo y se procesaron para plasma en 1 hora. Las concentraciones del compuesto de prueba en las muestras derivadas de plasma se determinaron usando un ensayo ELISA. La sangre restante se invirtió varias veces y se lisó y fijó para la tinción de biomarcadores farmacodinámicos (PD). Las lecturas de DP incluyeron monitorización de pSTAT5 intracelular y fenotipado de células NK, CD8+ T y Treg para todos los puntos temporales.

[0402] Se analizaron los datos de la concentración plasmática de grupo del compuesto de prueba frente al tiempo con métodos no compartimentales usando un modelo de administración de bolo IV. La vida media informada (t1/2) en la literatura para la IL–15 nativa (tipo salvaje) se ha informado de aproximadamente 0,64 h en ratones (Cytokine. 2011 Dec; 56 (3): 804–810. Doi: 10.1016 /j.cyto.2011.09.028). La vida media estimada para el compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] fue de entre 7,71 horas y 14,6 horas, dependiendo de la dosis administrada a los ratones en los grupos respectivos. El aclaramiento (Cl_obs) del compuesto de ensayo IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] osciló entre 5,34 ml/hora/kg y 3,97 ml/hora/kg y el volumen de distribución (Vz_obs) osciló entre 58,8 ml/kg y 84,2 ml/kg. Las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para los ratones de los Grupos 2, 3 y 4 se muestran en la Fig.2 (Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; y Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados). Los parámetros farmacocinéticos (PK) medios para los ratones de los Grupos 2, 3 y 4 como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10.

Parámetro	Unidad	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
		Valor medio		
AUC last	h*ng/mL	16955	62024	251431
AUC last_D	h*ng/mL/mg	169548	206745	251431
Cl_obs	mL/h/kg	5.34	4.79	3.97
Cmax	ng/mL	2173	5188	23100
Cmax_D	kg*ng/mL/mg	21727	17292	23100
Dose	mg/kg	0.1	0.3	1.0
Half–life ($t_{1/2}$)	h	7.71	10.9	14.6
Tmax	h	0.16	0.35	0.31

Vz_obs	mL/kg	58.8	75.7	84.2

[0403] Se midió la fosforilación de STAT5 y la inducción de la proliferación celular en cada uno de los Grupos 2, 3 y 4. Los resultados demostraron que una única dosis intravenosa del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en ratones C57BL/6 induce la fosforilación de STAT5 en NK, Células CD8+ y Treg, pero la regulación positiva de Ki67 se limita a las células T NK y CD8+ (dosis IV única de 0,1, 0,3 y 1 mg/kg).

[0404] Las Figuras 3 a 5 ilustran el % de pSTAT5 en diferentes poblaciones de células de sangre periférica: vehículo = círculos abiertos; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; Dosis del grupo 4 (1 mg/kg) = triángulos cerrados; y predosis = triángulos abiertos. La Figura 3 muestra% pSTAT5 en la población de células NK. La Figura 4 muestra el % de pSTAT5 en la población de células T CD8. La Figura 5 muestra el % de pSTAT5 en poblaciones de células Treg.

[0405] Se midió Ki67 en diferentes poblaciones de células de sangre periférica en cada uno de los Grupos 1, 2, 3 y 4 y se ilustran en las Figuras 6 a 8 (vehículo = círculos abiertos; Grupo 2 (dosis de 0,1 mg/kg) = círculos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; y Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados). La Figura 6 ilustra el % de Ki67 en la población de células NK. La Figura 7 ilustra el % de Ki67 en las células T CD8. La Figura 8 ilustra el % de Ki67 en la población de células Treg. Los resultados mostraron una mayor expresión del marcador molecular de proliferación temprana Ki67 en células T CD8+ y células NK, pero no en células Treg.

[0406] La expansión de las poblaciones de células T NK y CD8 de memoria se midió en cada uno de los Grupos 1, 2, 3 y 4 y se ilustran en las Figuras 9 y 10, respectivamente (vehículo = círculos abiertos; Grupo 2 (0,1 mg/kg) = círculos cerrados; Grupo 3 (dosis de 0,3 mg/kg) = cuadrados cerrados; y Grupo 4 (dosis de 1 mg/kg) = triángulos cerrados). La Figura 9 ilustra el % de expansión de células NK frente a los días posteriores a la dosis. La Figura 10 ilustra el % de expansión de células T CD8 de memoria frente a los días posteriores a la dosis.

[0407] Figs. 11A–11B muestran gráficos de citometría de flujo que muestran la población de células NK (excluidas de todas las células periféricas) 5 días después de la dosis de vehículo (Fig. 11A) y 1 mg/kg del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en C57BL/6 ratones (Fig. 11B). Figs. 12A–12B muestran gráficos de citometría de flujo que muestran la población T CD8+ de memoria (excluida de las células T CD3 +) a los 5 días después de la

dosis de vehículo (Fig. 12A) y 1 mg/kg del compuesto de prueba IL–15_N77 [AzK_L1_PEG30] en Ratones C57BL/6 (Fig. 12B).

[0408] Aunque se han mostrado y descrito aquí formas de realización preferidas de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la técnica que tales formas de realización se proporcionan a modo de ejemplo únicamente. A los expertos en la técnica se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la descripción. Debe entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las formas de realización de la divulgación descrita en el presente documento en la práctica de la divulgación. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la divulgación y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por ellos.