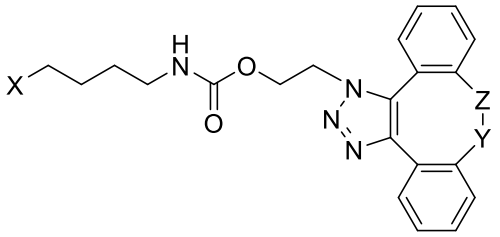
CONJUGADOS DE IL-2 Y MÉTODOS DE USO PARA TRATAR ENFERMEDADES AUTOINMUNES

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 62/898.478, presentada en Septiembre 10, 2019, Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 62/900.488, presentada en Septiembre 14, 2019, Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 62/930.987, presentada en Noviembre 5, 2019, Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 62/953.075, presentada en Diciembre 23, 2019, y la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 63/042.393, presentada en Junio 22, 2020, las cuales se incorporan por completo a la presente como referencia a todo efecto.

INTRODUCCIÓN Y SUMARIO

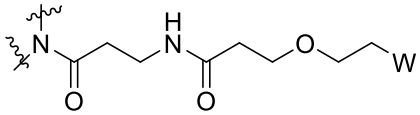
[0002] Distintas poblaciones de células T modulan el sistema inmunológico para mantener la homeostasis y la tolerancia inmune. Por ejemplo, las células T reguladoras (Treg) previenen las respuestas inapropiadas del sistema inmunológico al impedir la autorreactividad patológica. En algunos casos, la modulación de las diferentes poblaciones de células T proporciona una opción para el tratamiento de una enfermedad o indicación.

[0003] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

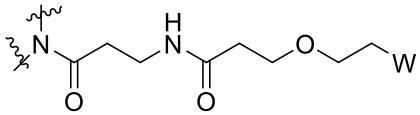


Fórmula (I);

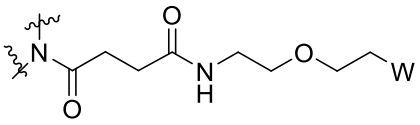
en donde:

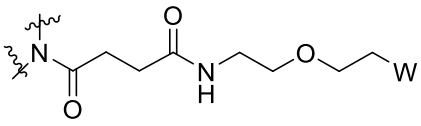
Z es CH_2 y Y es 

;

Y es CH_2 y Z es 

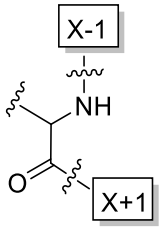
;

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

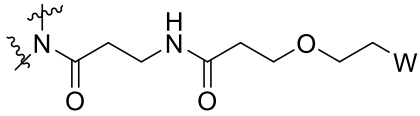
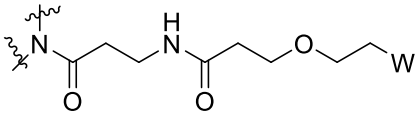
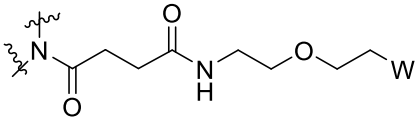
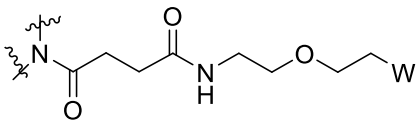
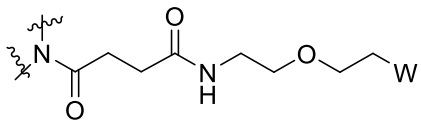
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:



;

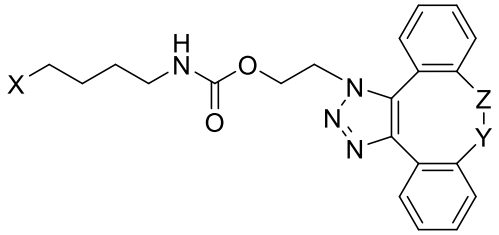
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Y es CH_2 y Z es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  , o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  , y W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Y es CH_2 y Z es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en

donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 20kDa, 30kDa, 40kDa, o 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 5kDa. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de Z y Y además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en

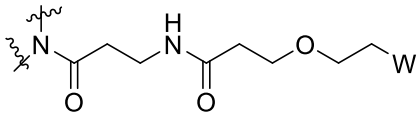
la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T130.

[0004] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

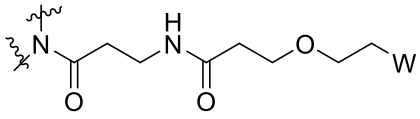


Fórmula (I);

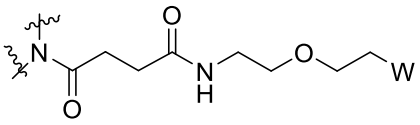
en donde:

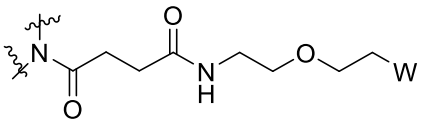
Z es CH_2 y Y es 

;

Y es CH_2 y Z es 

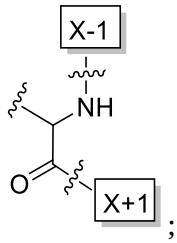
;

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

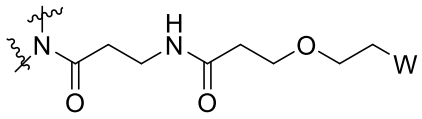
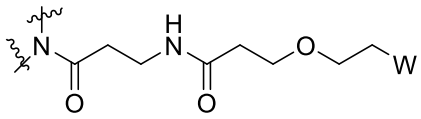
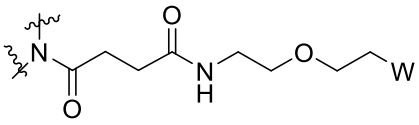
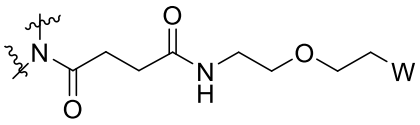
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa;

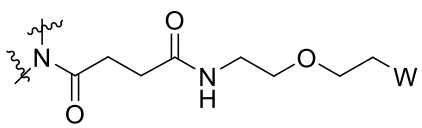
X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

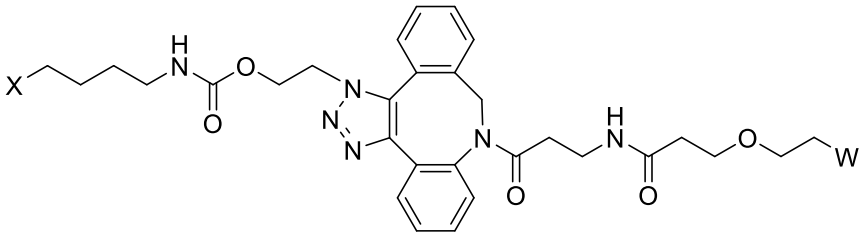
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Y es CH_2 y Z es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Z es CH_2 y Y es  , y

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde Y es CH_2 y Z es  . La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio seleccionado

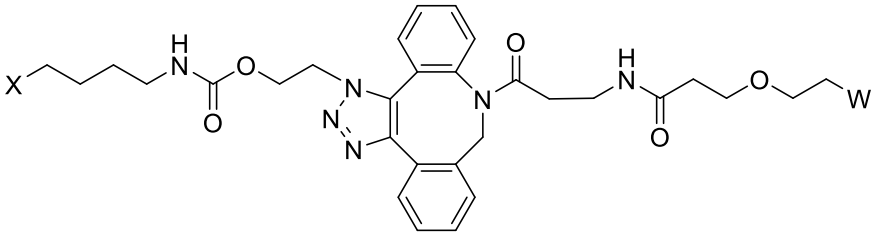
entre 5kDa, 10kDa, 20kDa, 30kDa, 40kDa, o 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de

aminoácidos del conjugado de IL-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T131.

[0005] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48, y 199-213, 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);

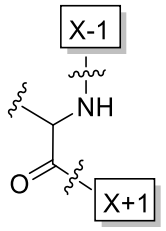


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, y 60kDa; y

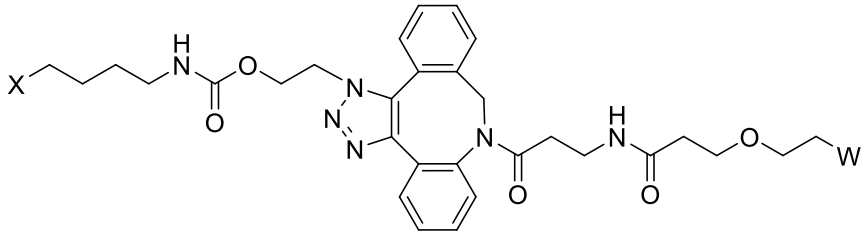
X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (II) y/o (III) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG] es una mezcla de la Fórmula (II) y la Fórmula (III). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):

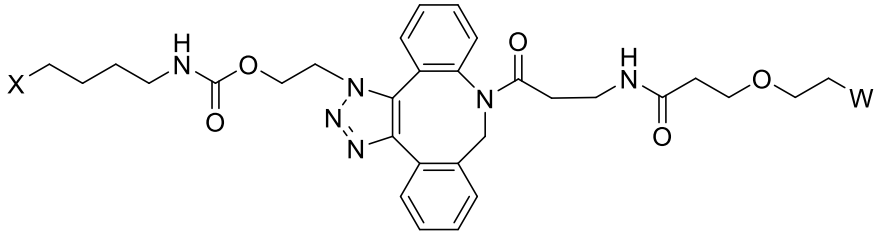


Fórmula (II).

En este caso y a lo largo de toda la memoria, la estructura de la Fórmula (II) abarca sales, solvatos, o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona

conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 199-213. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35 o 200. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo

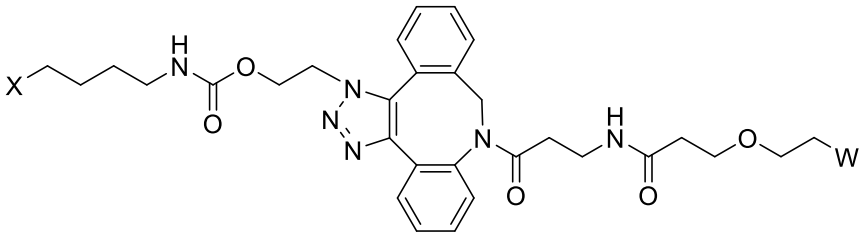
PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



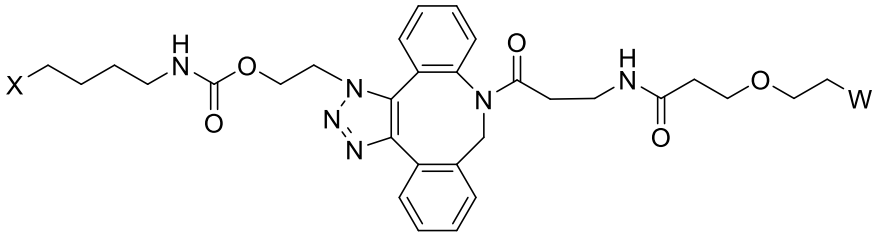
Fórmula (III). En este caso y a lo largo de toda la memoria, la estructura de la Fórmula (III) abarca sales, solvatos, o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 199-213. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso

molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG ramificado. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde W es un grupo metoxi PEG. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

[0006] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

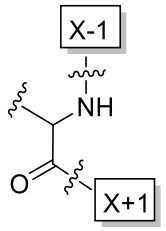


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

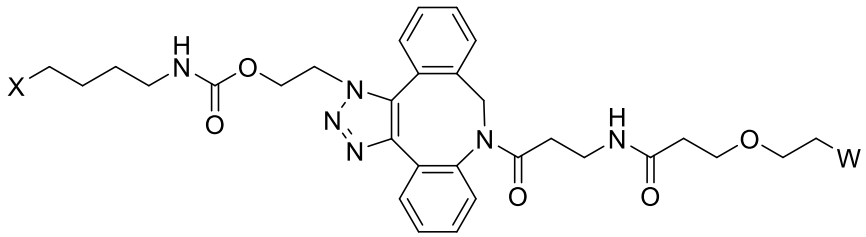
X tiene la estructura:



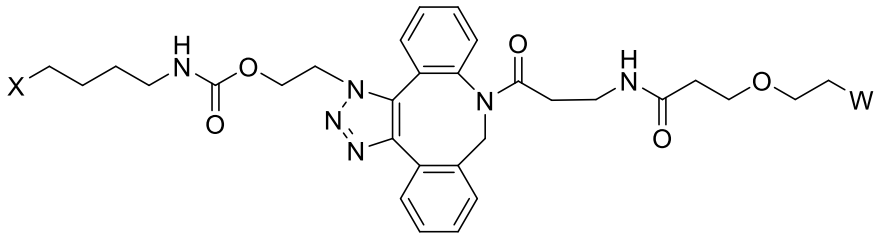
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la fórmula (II)



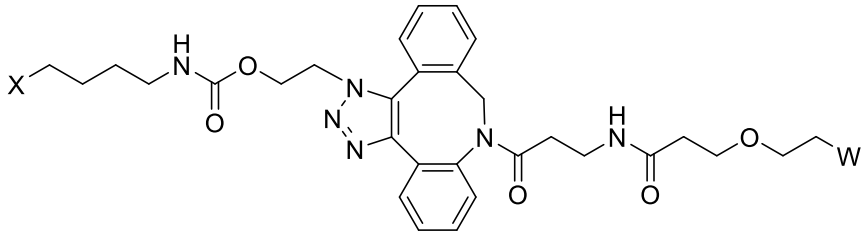
Fórmula (II). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la fórmula (III)



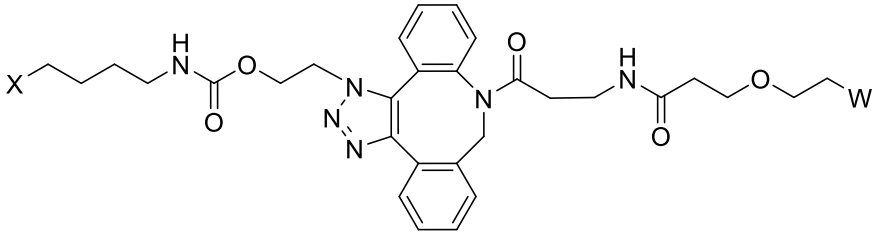
Fórmula (III). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de

cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215.

[0007] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] 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);

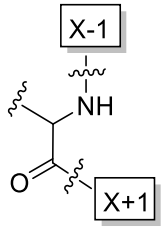


Fórmula (III);

en donde:

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

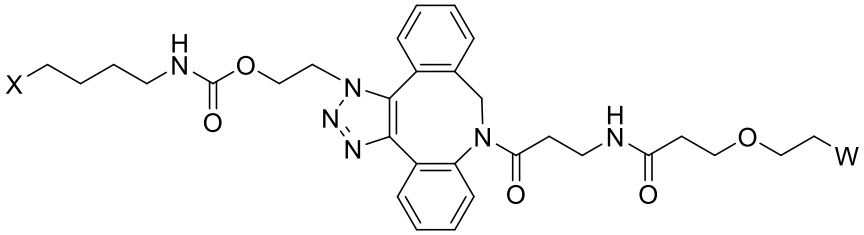
X tiene la estructura:



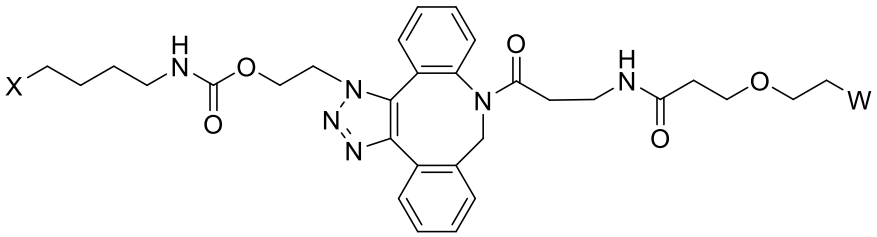
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG30kDa] tiene la estructura de la fórmula (II):

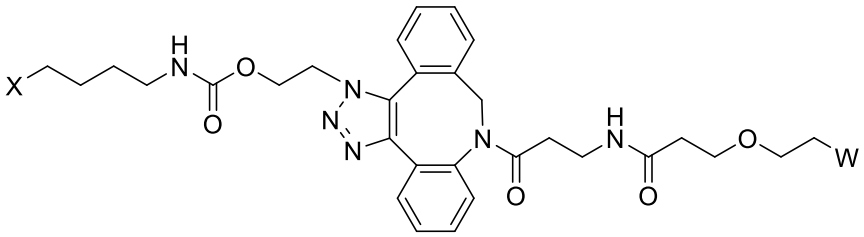


Fórmula (II). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_PEG30kDa] tiene la estructura de la fórmula (III)

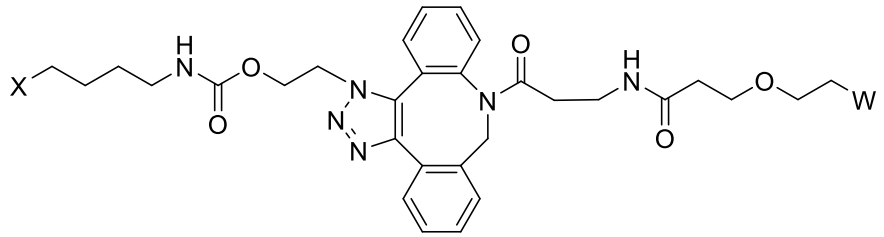


Fórmula (III). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230.

[0008] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48 y 199-213, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

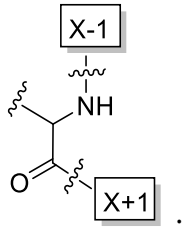


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:

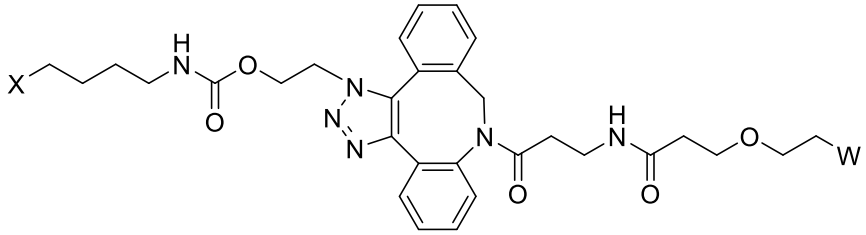


;

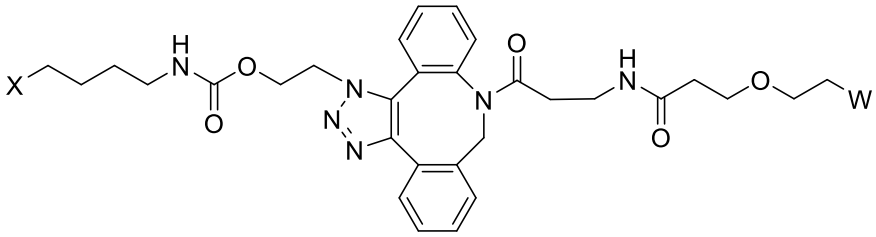
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo metoxi PEG. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

[0009] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

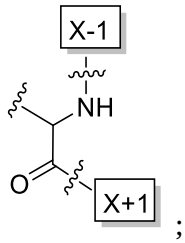


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:

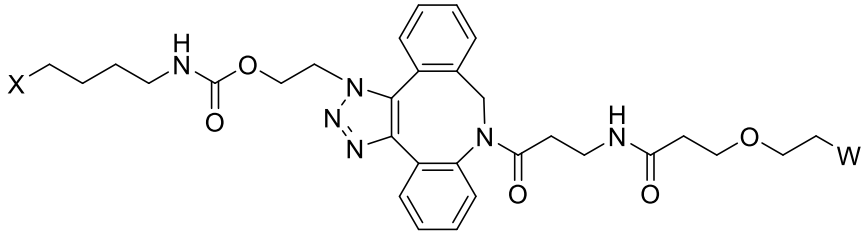


;

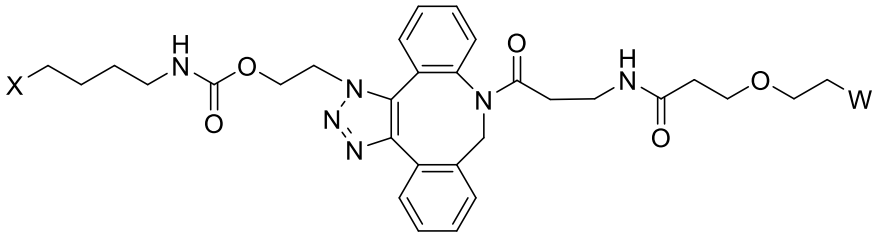
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0010] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

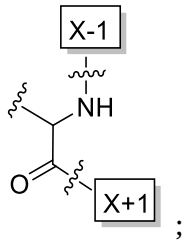


Fórmula (III);

en donde:

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

X tiene la estructura:

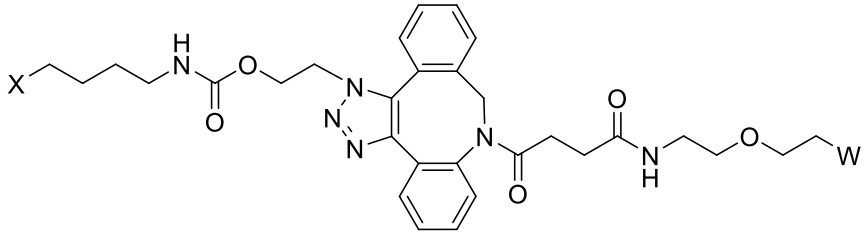


;

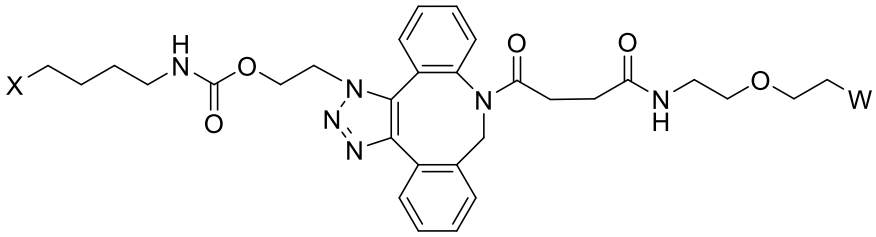
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0011] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, 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);

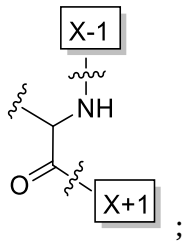


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

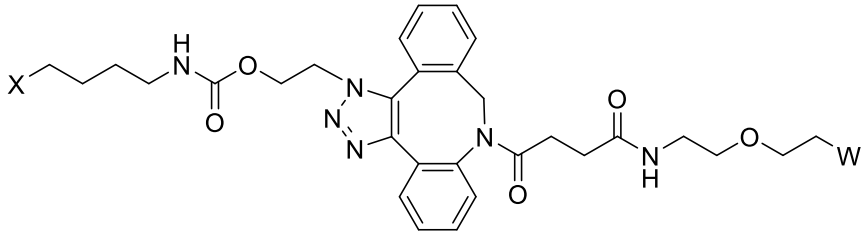
X tiene la estructura:



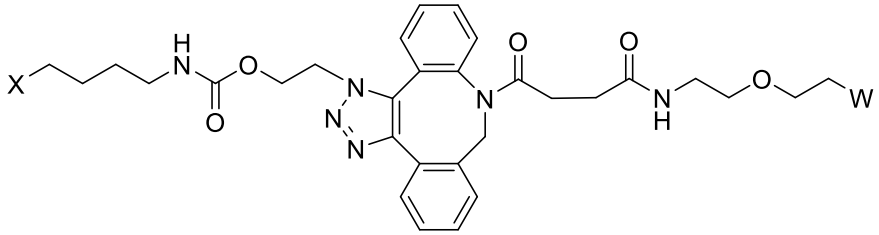
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (IV) y/o (V) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV). En este caso y a lo largo de toda la memoria, la estructura de la Fórmula (IV) abarca sales, solvatos, o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 109-123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155 o 110. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la Fórmula (V)

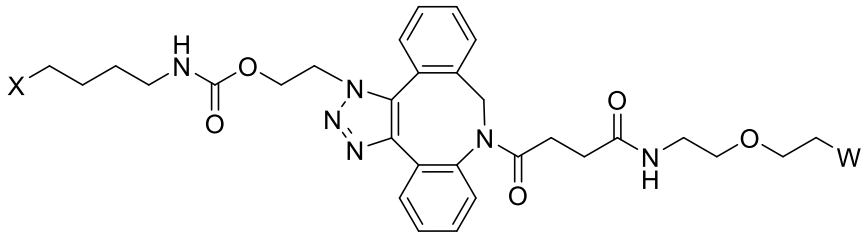


Fórmula (V)

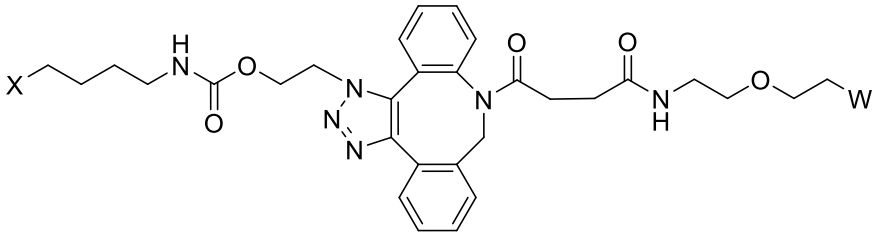
. En este caso y a lo largo de toda la memoria, la estructura de la Fórmula (V) abarca sales, solvatos, o hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 109-123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155 o 110. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 5kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 35kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo

PEG tiene un peso molecular promedio de 45kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. La presente invención además proporciona conjugados de IL-2 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo metoxi PEG. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

[0012] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

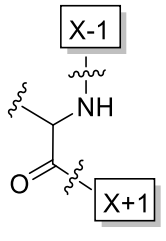


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

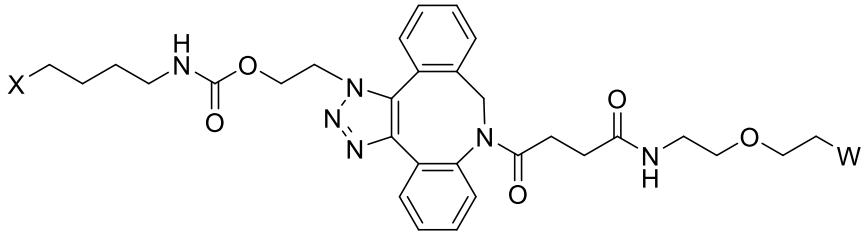
X tiene la estructura:



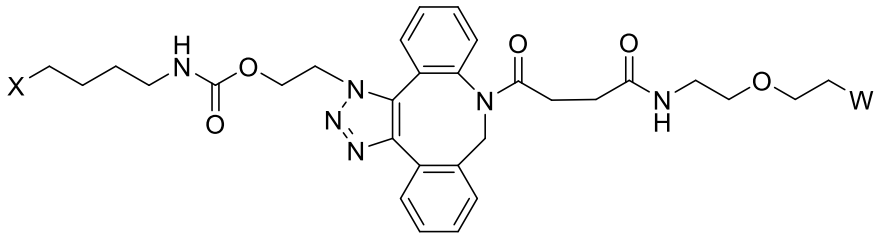
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV)



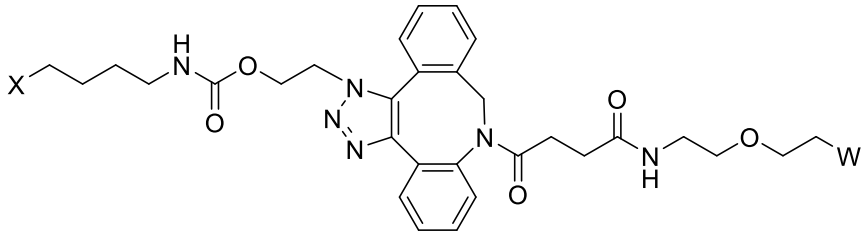
Fórmula (IV). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (V)



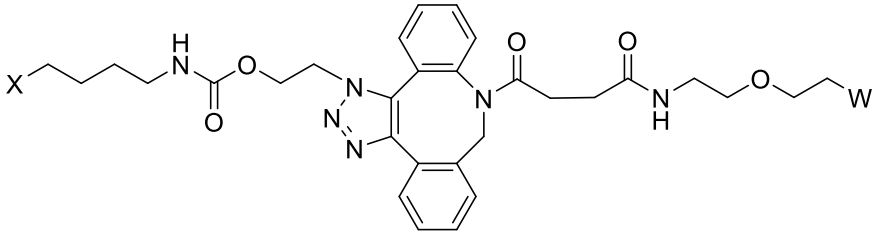
Fórmula (V). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de

cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125.

[0013] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1_PEG30kDa] 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);

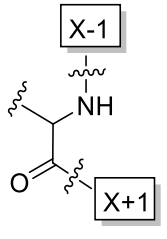


Fórmula (V);

en donde:

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

X tiene la estructura:

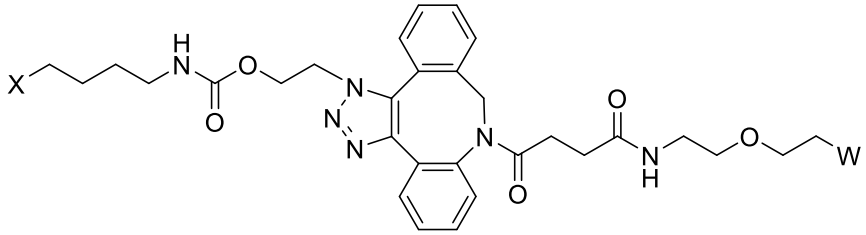


;

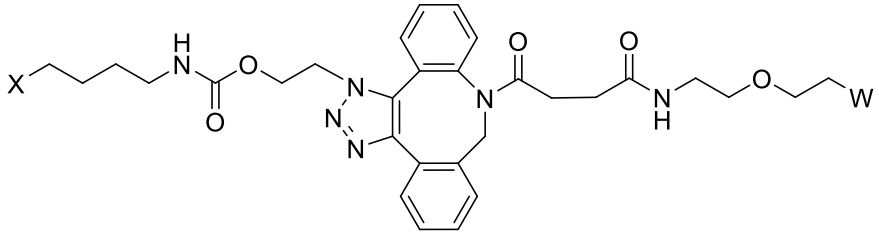
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140. La presente

invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG30kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV):

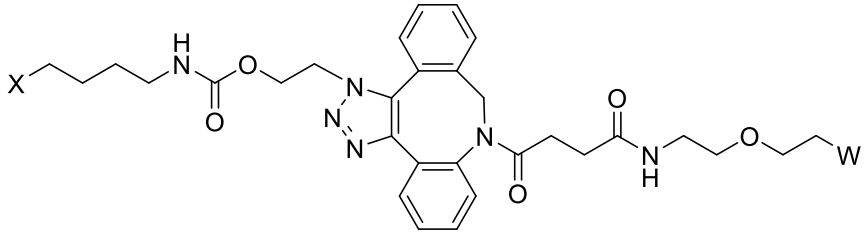


Fórmula (IV). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el [AzK_L1_PEG30kDa] tiene la estructura de la Fórmula (V)

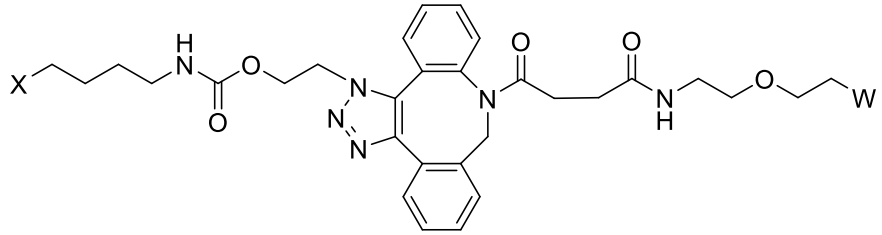


Fórmula (V). La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140.

[0014] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

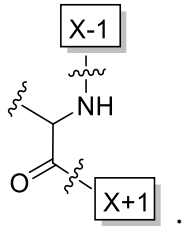


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:

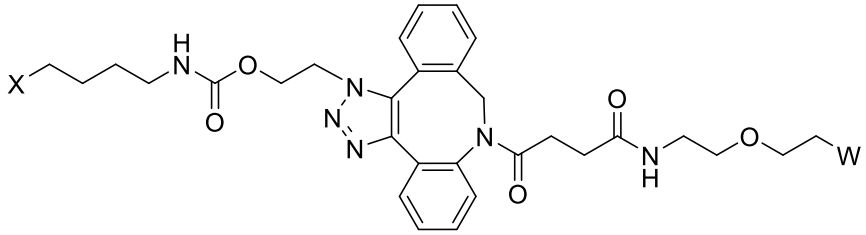


;

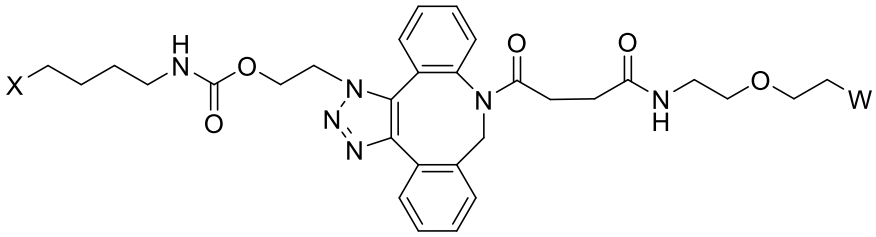
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo PEG ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde W es un grupo metoxi PEG. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es lineal. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

[0015] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

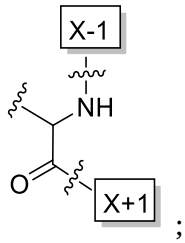


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:

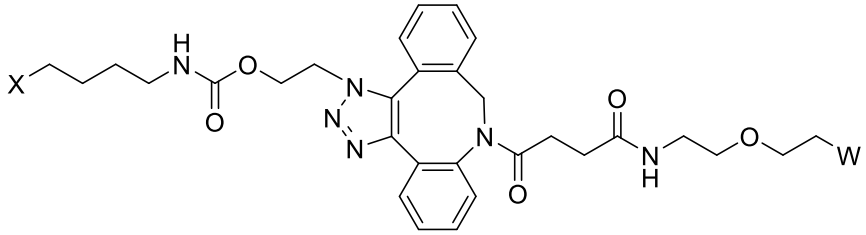


;

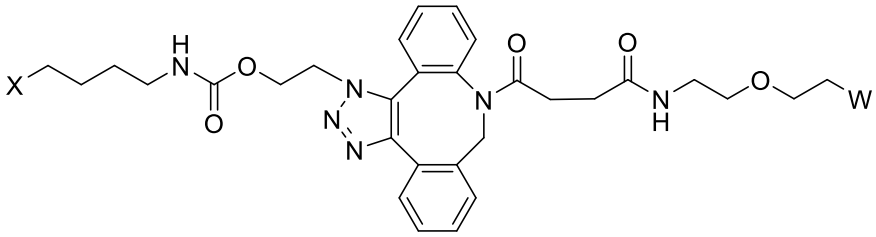
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_ PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0016] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1 PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

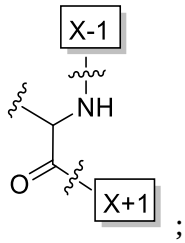


Fórmula (V);

en donde:

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

X tiene la estructura:

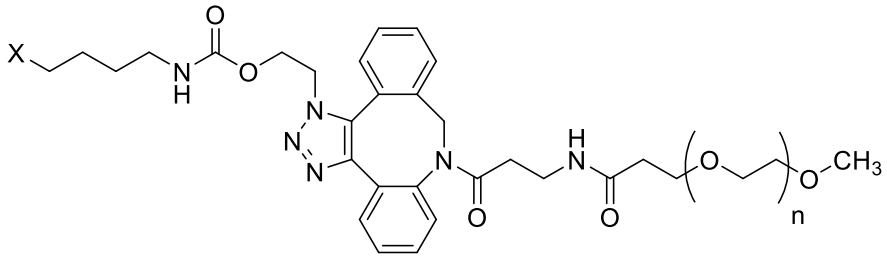


;

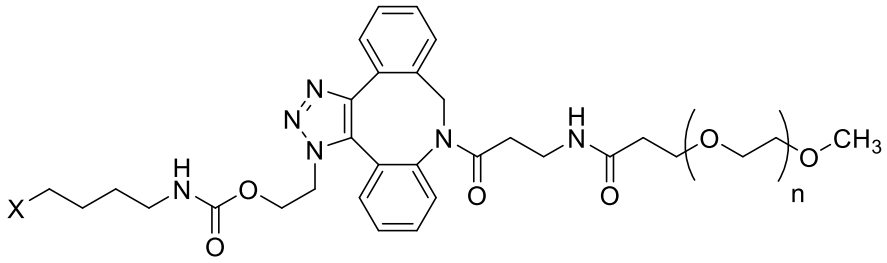
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0017] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



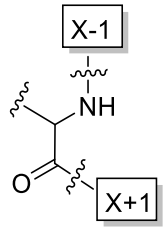
Fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  ;

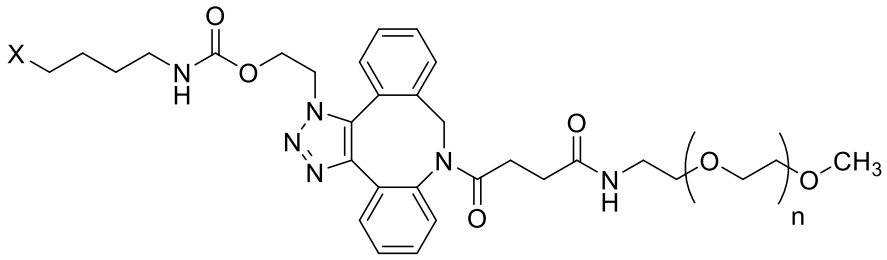
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (VI) y/o (VII) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente

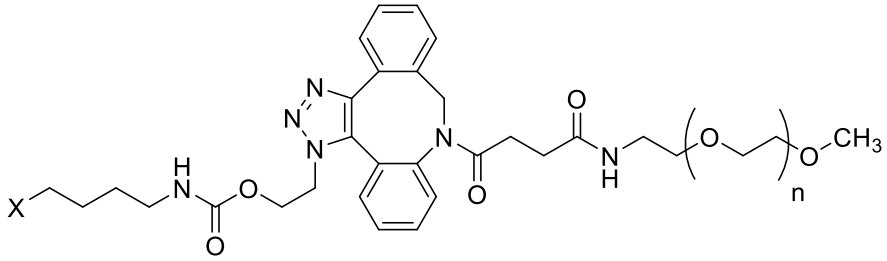
invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2

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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

[0018] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



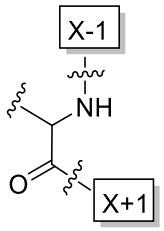
Fórmula (VIII);



Fórmula (IX);

en donde:

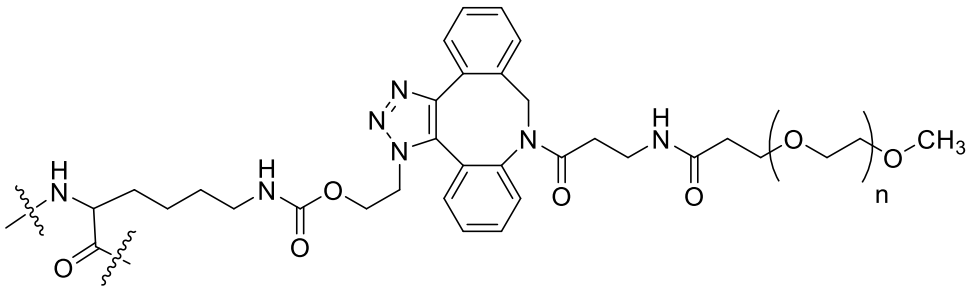
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  , X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

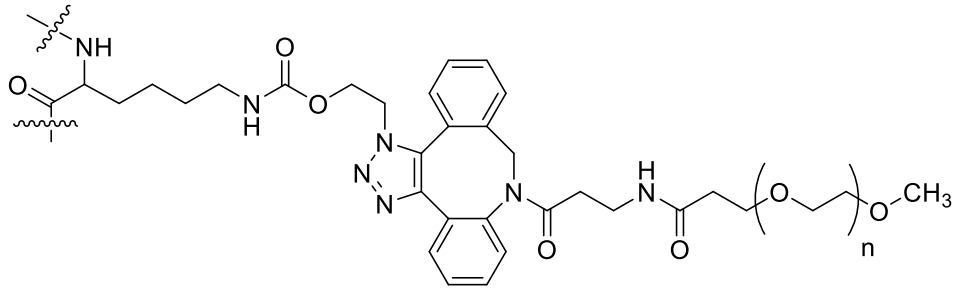
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (VIII) y/o (IX) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

[0019] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X) y (XI):



Fórmula (X);



Fórmula (XI);

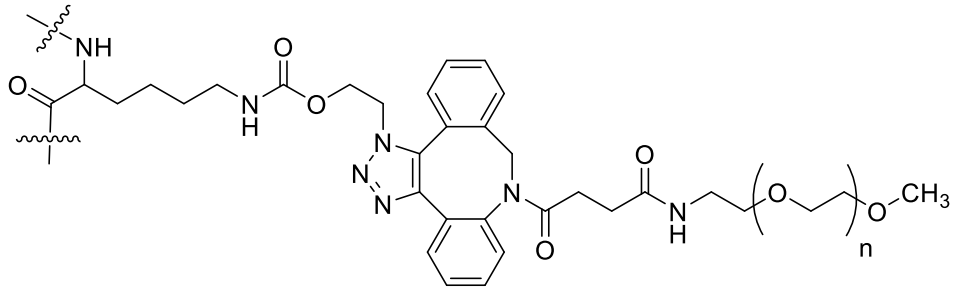
en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

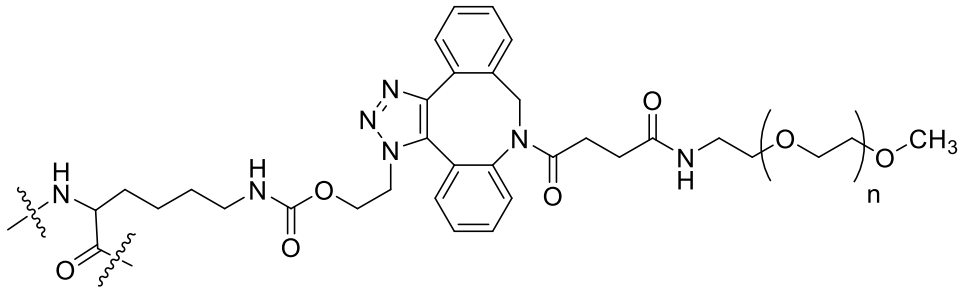
las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 que no son reemplazados. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (X) y/o (XI) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

[0020] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII):



Fórmula (XII);



Fórmula (XIII);

en donde:

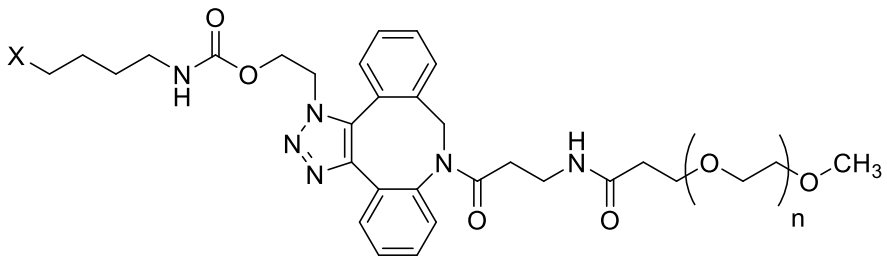
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 que no son reemplazados. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (XII) y/o (XIII) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2

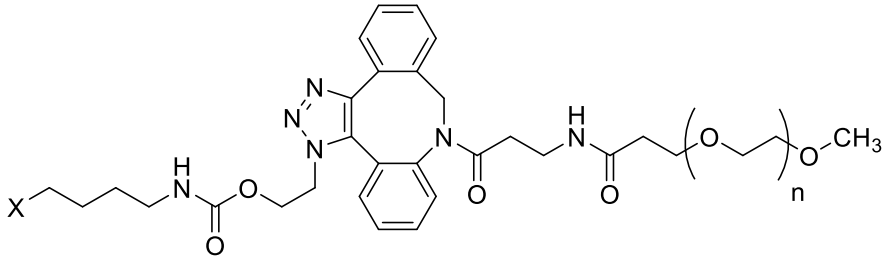
en donde la posición de la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención

además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 675 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 450. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 568. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 682. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 795. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 909. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1022. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1136. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1363.

[0021] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



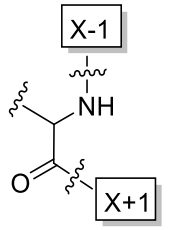
Fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  ,

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

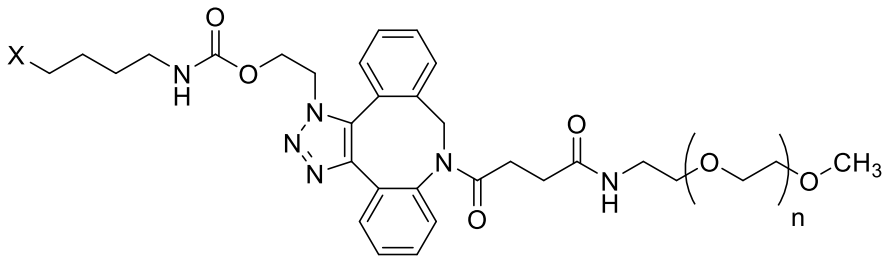
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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

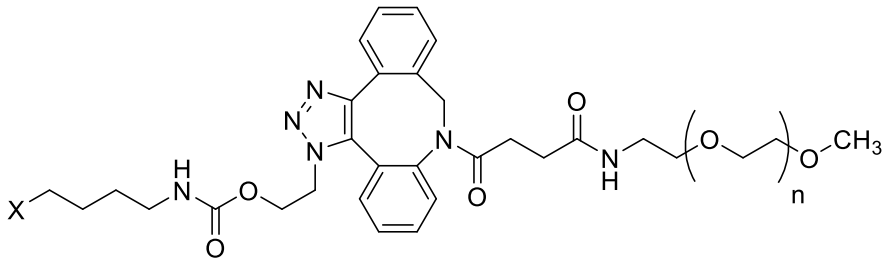
de IL-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1370. La presente

invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 675 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 450. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 568. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 682. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 795. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 909. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1022. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1136. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1363.

[0022] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



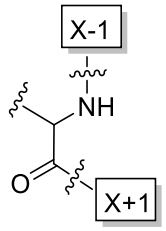
Fórmula (VIII);



Fórmula (IX);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura: 

,

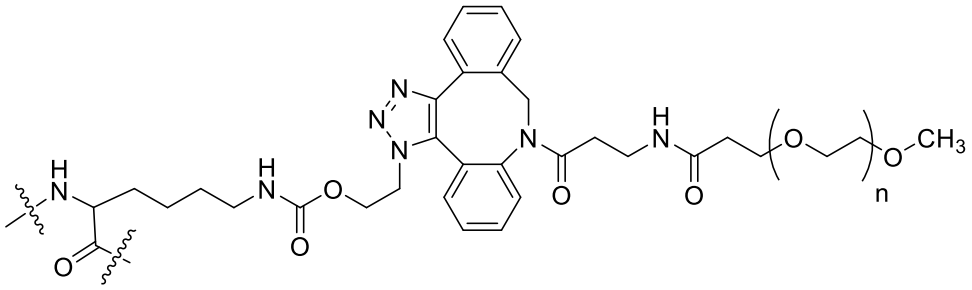
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de

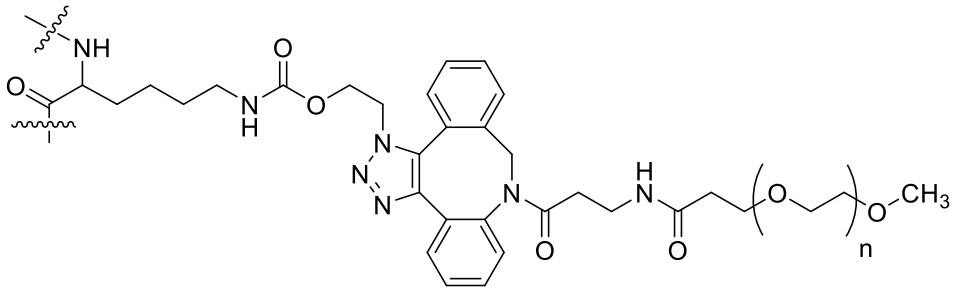
(VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 675 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de

IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 450. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 568. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 682. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 795. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 909. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1022. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1136. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1363.

[0023] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X) y (XI):



Fórmula (X);



Fórmula (XI);

en donde:

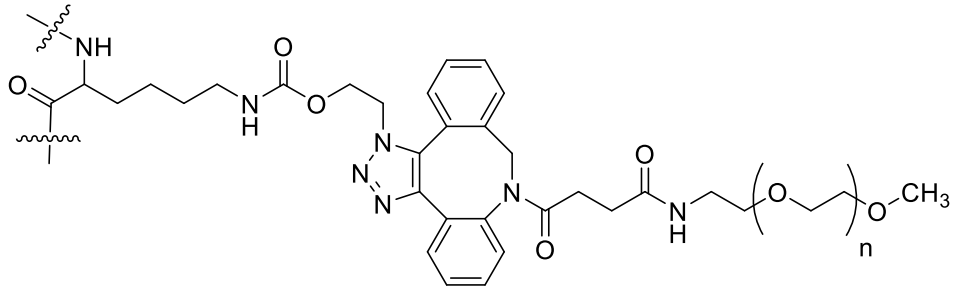
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X) y (XI), en la secuencia de

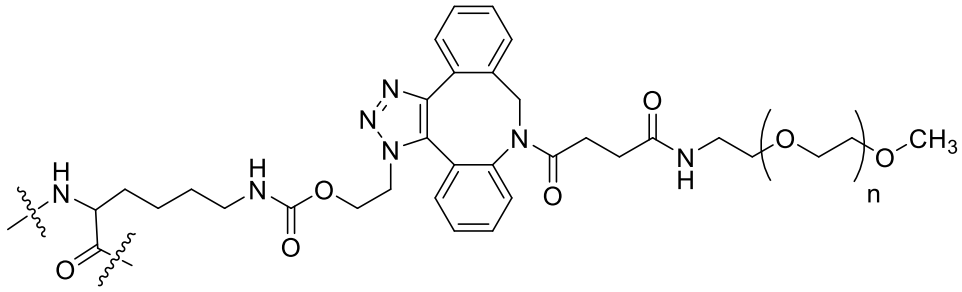
aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de

IL-2 en donde 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 675 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 450. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 568. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 682. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 795. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 909. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1022. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1136. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1363.

[0024] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII):



Fórmula (XII);



Fórmula (XIII);

en donde:

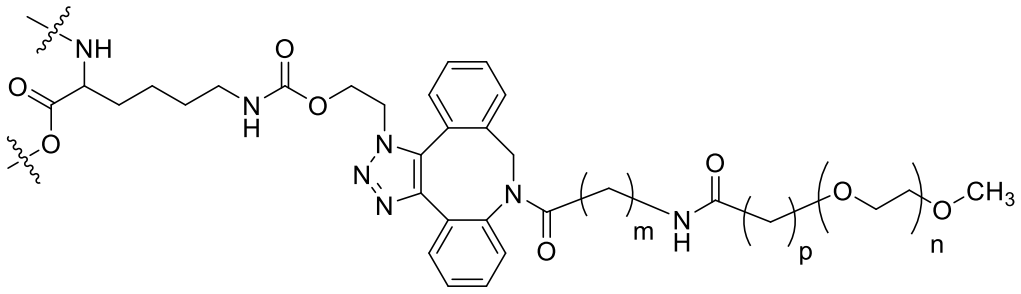
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la

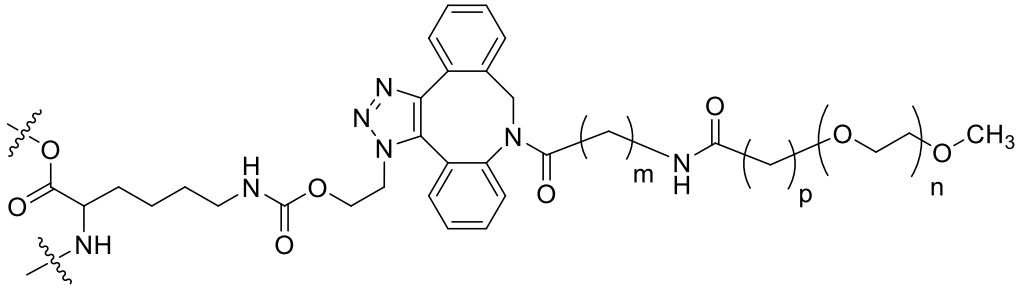
variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde la posición de la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII), en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde 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-2 es T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000. La presente invención además describe conjugados de

IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1370. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 600 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 675 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 680 y aproximadamente 1140. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 450. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 568. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 682. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 795. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 909. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1022. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1136. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1250. La presente invención además describe conjugados de IL-2 en donde n oscila entre aproximadamente 1363.

[0025] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero de 0 a 20;

p es un entero de 0 a 20;

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes a los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (XIV) y/o (XV) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas. En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde m, p, n, en tanto el sentido de la línea ondulada es el descripto anteriormente. En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde m, p, n, en tanto el sentido de la línea ondulada es el descripto anteriormente.

[0026] 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).

[0027] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) oscila entre 0 y 20, o entre 1 y 18, o entre 1 y 16, o entre 1 y 14, o entre 1 y 12, o entre 1 y 10, o entre 1 y 9, o entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4, o entre 1 y 3, o entre 1 y 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 7. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los

compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 18. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 20.

[0028] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) oscila entre 1 y 20, o entre 1 y 18, o entre 1 y 16, o entre 1 y 14, o entre 1 y 12, o entre 1 y 10, o entre 1 y 9, o entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4, o entre 1 y 3, o entre 1 y 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 7. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 18. En algunas

formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, p en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es 20.

[0029] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 4600, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 4000, o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 3000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 3000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 125 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1850, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1650, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1400, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1300, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1150, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1100, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 700, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 575, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 450, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 275, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 230, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 475, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 113 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 795, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909, o entre aproximadamente 227 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 2280, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2160, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2050, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1820, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1710, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y

aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1136, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1023, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 568, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 690, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 575.

[0030] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es un entero entre 1 y 6, p es un entero entre 1 y 6, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es un entero entre 2 y 6, p es un entero entre 2 y 6, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es un entero entre 2 y 4, p es un entero entre 2 y 4, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 1, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 3, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 4, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV)

y (XV), m es 5, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 6, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 7, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 8, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 9, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 10, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 11, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 12, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, y 1137.

[0031] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es un entero seleccionado entre 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.

[0032] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, cuando el conjugado de IL-2 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L18. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T130. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0033] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, cuando el conjugado de IL-2 comprende la SEQ ID NO: 4, 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109

en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T131. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XIV) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XV) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0034] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130, y en donde n es un entero entre 100 y aproximadamente 1150, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1100, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 700, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 575, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 450, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 275, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 230, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 475, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 113 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y

aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 795, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909, o entre aproximadamente 227 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 2280, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2160, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2050, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1820, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1710, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1136, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1023, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 568, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 690, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es un entero seleccionado entre 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.

[0035] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131, y en donde n es un entero entre 100 y aproximadamente 1150, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1100, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 700, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 575, o entre aproximadamente 100 y

aproximadamente 500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 450, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 275, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 230, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 475, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 113 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 795, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909, o entre aproximadamente 227 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 2280, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2160, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2050, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1820, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1710, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1136, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1023, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 568, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 690, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV) es un entero seleccionado entre 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.

[0036] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto PEG oscile entre aproximadamente 1,000 Daltons y aproximadamente 200,000 Daltons, o entre aproximadamente 2,000 Daltons y aproximadamente 150,000 Daltons, o entre aproximadamente

3,000 Daltons y aproximadamente 125,000 Daltons, o entre aproximadamente 4,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, o entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 90,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 80,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,000 Daltons y aproximadamente 70,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 70,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 65,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 60,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,500 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,500 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,500 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,500 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons. La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo

menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto 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. La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto 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.

[0037] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza es H15, y en donde m es un entero entre 1 y 6, p es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910.

[0038] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza es H15, y en donde m es un entero entre 1 y 6, p es un entero entre 1 y 6, y n es un entero

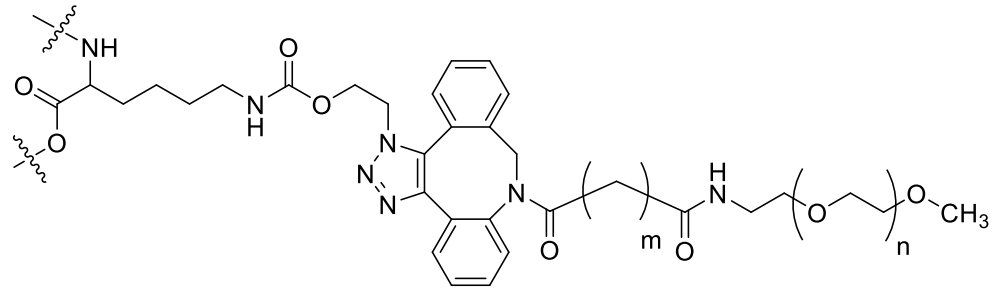
entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 550 y aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es aproximadamente 681.

[0039] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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: 4 que se reemplaza es H16, y en donde m es un entero entre 1 y 6, p es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910.

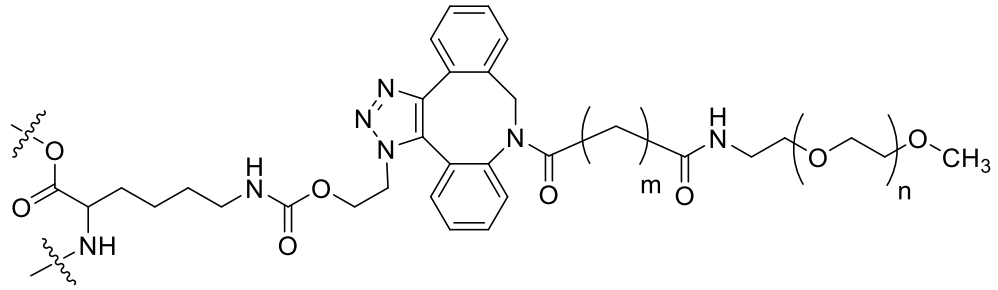
[0040] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XIV) o (XV), o una mezcla de (XIV) y (XV), en donde el residuo de aminoácido en la SEQ ID NO: 4 que se reemplaza es H16, y en donde m es un entero entre 1 y 6, p es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XV), m es 2, p es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 550 y aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es aproximadamente 681.

[0041] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de

aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero de 0 a 20;

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican enlaces covalentes a los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados. En este caso y a lo largo de toda la memoria, las formas de realización de la Fórmula (XVI) y/o (XVII) además abarcan una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XVI) o (XVII), o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde m, p, n, en tanto el sentido de la línea ondulada es el descripto anteriormente. En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XVI) o (XVII), o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde m, p, n, en tanto el sentido de la línea ondulada es el descripto anteriormente.

[0042] En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro 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 dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) es racémica. En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) está enriquecida en (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) está enriquecida en (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) es sustancialmente (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) es sustancialmente (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) es (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica dentro del centro quiral dentro de la Fórmula (XVI) y la Fórmula (XVII) es (S).

[0043] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) oscila entre 1 y 20, o entre 1 y 18, o entre 1 y 16, o entre 1 y 14, o entre 1 y 12, o entre 1 y 10, o entre 1 y 9, o entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4, o entre 1 y 3, o entre 1 y 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 2. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 3. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 4. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 5. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 6. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 7. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 8. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 10. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 11. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los

compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 12. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 13. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 14. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 15. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 17. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 18. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, m en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es 20.

[0044] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 4600, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 4000, o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 3000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 3000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 125 y aproximadamente 2900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1850, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1650, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1400, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1300, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1150, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1100, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 700, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 575, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 450, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 275, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 230, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente

475, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 113 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 795, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909, o entre aproximadamente 227 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 2280, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2160, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2050, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1820, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1710, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1136, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1023, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 568, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 690, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 575.

[0045] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es un entero entre 1 y 6, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es un entero entre 2 y 6, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es un entero entre 2 y 4, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 1, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 2, y n es un entero seleccionado

entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 3, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 4, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 5, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 6, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 7, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 8, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 9, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 10, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 11, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 12, y n es un entero seleccionado entre 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-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 2, y n es un entero seleccionado entre 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, y 1137.

[0046] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es un entero seleccionado entre 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.

[0047] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la posición de la estructura de la Fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de Fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 que comprende la SEQ ID NO: 3 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la posición de la estructura de la Fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de Fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 de la SEQ ID NO: 3 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K8. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H15. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L18. La presente invención además

describe conjugados de IL-2 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-2 es D19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M22. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N25. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N87. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V90. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E99. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D108 en la variante N87R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N118. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T122. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S124. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T130. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVII) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVII) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es mayor que 1:1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la

relación de la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVI) a la cantidad de la estructura de la Fórmula (XVII) que comprende la cantidad total del conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

[0048] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130, y en donde n es un entero entre 100 y aproximadamente 1150, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1100, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 900, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 700, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 600, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 575, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 450, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 350, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 275, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 230, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 475, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 113 y aproximadamente 340, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 340 y aproximadamente 795, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909, o entre aproximadamente 227 y aproximadamente 1500, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 2280, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2160, o entre aproximadamente 460 y aproximadamente 2050, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1820, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1710, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1250, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1136, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 1023, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 341 y aproximadamente 568, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 910, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 114 y aproximadamente 690, o entre aproximadamente 114 y

aproximadamente 575. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es un entero seleccionado entre 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.

[0049] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza se selecciona entre H15, y en donde n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, y 1249.

[0050] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza se selecciona entre H15, y en donde n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910.

[0051] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 se reemplaza es H15, y en donde n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y

aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, n en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII) es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 550 y aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es aproximadamente 681.

[0052] En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente, la posición de la estructura de la Fórmula (XVI) y (XVII) o una mezcla de Fórmula (XVI) y (XVII) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 que comprende la SEQ ID NO: 4 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es K9. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es H16. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es L19. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D20. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es M23. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N26. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N88. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es V91. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es E100. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es D109 en la variante N88R. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es N119. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T123. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es S125. La presente invención además describe conjugados de IL-2 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-2 es T131.

[0053] La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XVI) o (XVII), o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto PEG oscile entre aproximadamente 1,000 Daltons y aproximadamente 200,000 Daltons, o entre aproximadamente 2,000 Daltons y aproximadamente 150,000 Daltons, o entre aproximadamente 3,000 Daltons y aproximadamente 125,000 Daltons, o entre aproximadamente 4,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, o entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 90,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 80,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,000 Daltons y aproximadamente 70,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y

aproximadamente 70,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 65,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 60,000 Daltons, o entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 7,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,500 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 8,500 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,500 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 9,500 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 15,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 50,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 45,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 40,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 35,000 Daltons, o entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 30,000 Daltons. La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XVI) o (XVII), o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto 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. La presente invención describe conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XVI) o (XVII), o una mezcla de (XVI) y (XVII), en donde n es un entero de modo tal que el peso molecular del resto 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.

[0054] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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: 4 es H16, m es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, y 1249.

[0055] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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: 4 que se reemplaza es H16, y en donde m es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910.

[0056] En algunas formas de realización de la presente, se describen conjugados de IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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: 4 que se reemplaza es E61, y en donde m es un entero entre 1 y 6, y n es un entero entre aproximadamente 450 y aproximadamente 800, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 796, o entre aproximadamente 454 y aproximadamente 682, o entre aproximadamente 568 y aproximadamente 909. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 descripto en la presente en los compuestos de la Fórmula (XVI) y (XVII), m es 2, y n es un entero seleccionado entre 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, y 910. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n oscila entre aproximadamente 550 y aproximadamente 800. En algunas formas de realización, n es aproximadamente 681.

[0057] La presente invención describe métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, dermatomiositis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 1 juvenil/pediátrica, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, esclerosis múltiple, pénfigo/penfigoide, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis, colangitis biliar primaria, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome CREST, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, uveítis, vitíligo, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, infertilidad, vasculitis asociada a ANCA, artritis psoriásica, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, liquen escleroso y enfermedad de Behcet. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome CREST, psoriasis, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, pénfigo, artritis psoriásica e infertilidad. La presente

invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es dermatitis atópica. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es Enfermedad de Crohn. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es diabetes tipo 1. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es Miastenia gravis. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es colangitis biliar primaria o cirrosis biliar primaria. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es glomerulonefritis. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es púrpura trombocitopénica idiopática. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es esclerodermia. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es Síndrome CREST. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es infertilidad. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 5 semanas, una vez cada 6 semanas, una vez cada 7 semanas, o una vez cada 8 semanas. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada 4 semanas. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada dos semanas. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada tres semanas. La presente invención además describe métodos en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada cuatro semanas. La presente invención además describe métodos en donde se determina que el sujeto que necesita tratamiento exhibe una concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2. La presente invención además describe métodos en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la

sangre del sujeto es de aproximadamente 14 IU/mL o mayor, o aproximadamente 15 IU/mL o mayor. La presente invención además describe métodos en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto es de aproximadamente 14 IU/mL o mayor. La presente invención además describe métodos en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto es de aproximadamente 15 IU/mL o mayor.

[0058] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) determinar la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto; y (b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 14 IU/mL. La presente invención además describe métodos en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 15 IU/mL.

[0059] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto se determina que es mayor que aproximadamente 14 IU/mL.

[0060] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto se determina que es mayor que aproximadamente 15 IU/mL. La presente invención además proporciona métodos en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Westergren antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Wintrobe antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2. La presente invención además proporciona métodos en donde el sujeto es una mujer menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 20 mm/h. La presente invención además proporciona métodos en donde el sujeto es una mujer mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 30 mm/h. La presente invención además

proporciona métodos en donde el sujeto es un hombre menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 15 mm/h. La presente invención además proporciona métodos en donde el sujeto es un hombre mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a 20 mm/h. La presente invención además proporciona métodos en donde el sujeto es un niño y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 10 mm/h.

[0061] La presente invención describe métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprenden: (a) determinar la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) en el sujeto; y (b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si se determina que la ESR es anormal. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Wintrobe. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Westergren. La presente invención además describe métodos en donde el sujeto es una mujer menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 20 mm/h. La presente invención además describe métodos en donde el sujeto es una mujer mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 30 mm/h. La presente invención además describe métodos en donde el sujeto es un hombre menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 15 mm/h. La presente invención además describe métodos en donde el sujeto es un hombre mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren superior a 20 mm/h. La presente invención además describe métodos en donde el sujeto es un niño y exhibe una tasa de Westergren superior a aproximadamente 10 mm/h. La presente invención además proporciona métodos en donde se determina que el sujeto que necesita tratamiento exhibe una concentración aumentada de Proteína C reactiva (CRP) en la sangre del sujeto antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto que necesita tratamiento exhibe una concentración de Proteína C reactiva (CRP) en sangre superior a 10 mg/L antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

[0062] La presente invención describe métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprenden: (a) determinar la concentración de Proteína C reactiva (CRP) en la sangre del sujeto; y (b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si se determina que la concentración de Proteína C reactiva (CRP) en la sangre del sujeto es anormal. La presente invención además describe métodos en donde se determina si el sujeto que necesita tratamiento

exhibe una concentración de Proteína C reactiva (CRP) en sangre superior a 10 mg/L antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

[0063] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) determinar la concentración de péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) en la sangre del sujeto; y (b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si se determina que la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es anormal. La presente invención además describe métodos en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) en la sangre del sujeto que es mayor que aproximadamente 20 Iu/mL.

[0064] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) en la sangre del sujeto es anormal.

[0065] La presente invención describe métodos de tratamiento de la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) en la sangre del sujeto que es mayor que aproximadamente 20 Iu/mL. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es psoriasis. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es enfermedad Celíaca. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es colitis ulcerosa. La presente invención además describe métodos en donde la enfermedad autoinmune es pénfigo.

[0066] La presente invención describe métodos para aliviar o eliminar un trastorno autoinmune modelado, representado y/o caracterizado por hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 descripto en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0067] Las características novedosas de la invención se establecen en detalle en las reivindicaciones que se acompañan. Las características y beneficios de la presente invención serán entendidos de una mejor manera con referencia a la siguiente descripción detallada que establece una

serie de ejemplos de formas de realización, en las cuales se aplican los principios del invento, y los dibujos adjuntos en los cuales:

[0068] La **Figura 1** ilustra ejemplos de aminoácidos no naturales. Esta figura está adaptada a partir de la Figura 2 de Young *et al.*, "Beyond the canonical 20 aminoácidos: expanding the genetic lexicon," *J. of Biological Chemistry* **285**(15): 11039-11044 (2010).

[0069] Las **Figuras 2A-Figura 2B** ilustran ejemplos de aminoácidos no naturales. La **Figura 2A** ilustra ejemplos de derivados de lisina. La Figura **2B** ilustra ejemplos de derivados de fenilalanina.

[0070] Las **Figuras 3A-Figura 3D** ilustran ejemplos de aminoácidos no naturales. Estos aminoácidos no naturales (UAAs) han sido genéticamente codificados en proteínas (**Figura 3A** – UAA #1-42; Figura **3B** - UAA # 43-89; Figura **3C** – UAA # 90-128; Figura **3D** – UAA # 129-167). Las Figuras **3A-3D** han sido adoptadas de la Tabla 1 de Dumas *et al*., *Chemical Science* 2015, 6, 50-69.

[0071] Las **Figuras 4A-Figura 4B** ilustran las curvas de respuesta a la dosis de un ejemplo de variante de IL-2 para la señal pSTAT5 en una célula primaria del LRS humano (**Figura 4A**) y la respuesta de proliferación en poblaciones de CTLL-2 de ratón (**Figura 4B**).

[0072] Las **Figuras 5A-Figura 5C** ilustran curvas de una pantalla de actividad funcional de conjugados de IL-2 en Discoverx (Fremont CA) usando el ensayo de Receptor de Citocina IL-2 PathHunter del Ejemplo 3. La Figura **5A** ilustra gráficos generados a partir de ensayos con IL-2 y conjugado de IL-2 D20_30kD. La Figura **5B** ilustra gráficos generados a partir de ensayos con conjugados de IL-2 H16_30kD y L19_30kD. La Figura **5C** ilustra gráficos generados a partir de ensayos con conjugados de IL-2 N88_30kD y L12_30kD. Eje X: en pg/ml; Eje Y: % de respuesta máxima.

[0073] La **Figura 6** ilustra los perfiles de concentración plasmática de los conjugados de IL-2 K9_30kD, L19_30kD, N88R/D109_30kD, H16_30kD, Q126_30kD, y N88_30kD (todos dosificados a 0,9 mg/kg) luego de su dosificación en ratones C57/BL6 del Ejemplo 4.

[0074] La **Figura 7** ilustra el cambio en veces promedio de Treg (% en singletes) luego de dosificar los conjugados de IL-2 en los ratones C57/BL6 del Ejemplo 4.

[0075] La **Figura 8** ilustra la proporción de la población de células Treg (CD3+ CD4+ CD25+ FoxP3+) dentro de la población de células total (singletes) de los conjugados de IL-2 en los ratones C57/BL6 del Ejemplo 4.

[0076] La **Figura 9A** ilustra la proporción de la población de células T CD8+ (CD3+ CD4- CD8+) dentro de la población de células total (singletes) luego de una dosis única de los conjugados de IL-2 K9_30kD, L19_30kD, Q126_30kD, y H16_30kD en los ratones C57/BL6 del Ejemplo 4.

[0077] La **Figura 9B** ilustra la proporción de la población de células T CD8+ (CD3+ CD4- CD8+) dentro de la población de células total (singletes) luego de una dosis única de los conjugados de IL-2 E100_30kD, N88R/D109_30kD, T123_30kD, N88_30kD, y V91_30kD en los ratones C57/BL6 del Ejemplo 4.

[0078] La **Figura 10** ilustra los perfiles de concentración plasmática de los conjugados de IL-2 luego de su dosificación en el mono Cynomolgus del Ejemplo 5.

[0079] La **Figura 11** ilustra la proporción de la población de células Treg dentro del total de la población de células sanguíneas (singletes) en monos Cynomolgus luego de la dosificación con los conjugados de IL-2 del Ejemplo 5.

[0080] La **Figura 12** ilustra la proporción de la población de células T CD8+ dentro del total de la población de células sanguíneas (singletes) en monos Cynomolgus luego de la dosificación con los conjugados de IL-2 del Ejemplo 5.

[0081] La **Figura 13** ilustra los gráficos de concentración plasmática versus tiempo para la variante H16_30kD en primates no humanos a las dosis de 0,12 mg/kg y 0,67 mg/kg del Ejemplo 6, en donde la dosis de 0,12 mg/kg se ilustra como el trazo inferior, mientras que la dosis de 0,67 mg/kg se ilustra como el trazo superior.

[0082] La **Figura 14** ilustra los gráficos de concentración plasmática versus tiempo para la variante H16_30kDa y la variante H16_50kDa en primates no humanos a una dosis de 0,12 mg/kg, y la variante H16_50kDa a una dosis de 0,2 mg/kg del Ejemplo 6, en donde el trazo para la variante 30 kDa se ilustra como el trazo inferior (cuadrados) y el trazo para la variante 50 kDa se ilustra como el trazo superior (triángulos).

[0083] La **Figura 15** ilustra gráficos del porcentaje de T_{reg} individuales versus tiempo post dosis en los primates no humanos del Ejemplo 6 para la variante H16_30kDa a una dosis de 0,12 mg/kg, y la variante H16_50kDa a una dosis de 0,2 mg/kg, en donde el trazo para la vehículo es el trazo inferior (cuadrados), el trazo para la variante 30 kDa se indica en el trazo medio, y el trazo para la variante 50 kDa se ilustra en el trazo superior.

[0084] La **Figura 16** ilustra el diseño del estudio del Ejemplo 7 para evaluar los efectos de H16_50kD sobre la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) en ratones C57BL/6. La DTH en ratones se indujo con hemocianina de lapa californiana (KLH) (desafío al Día 7 luego de la sensibilización al Día 1 vía inyección subcutánea) con H16_50kD (Día 0 y 3), a una dosis de 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg, y 0,3 mg/kg del Ejemplo 7.

[0085] La **Figura 17A- Figura 17C** muestran los cambios en las mediciones del espesor de la oreja y los inmunotipos sanguíneos de ratones C57BL/6 del Ejemplo 7. La Figura **17A** ilustra el

Área bajo la Curva (AUC) de aumento del espesor de la oreja en comparación con los ratones con desafío de KLH el Día 7 solamente. La Figura **17B** ilustra los cambios en las mediciones del espesor de la oreja en los ratones C57BL/6 antes del desafío con KLH (al Día 7) y luego subsecuentemente los Días 8, 9 y 10. La Figura **17C** ilustra los cambios en el tiempo en el porcentaje relativo de células T CD4+ dentro de una población de células CD25+FoxP3+ en muestras de sangre entera de los ratones. "KLH solamente" indica el desafío con KLH al Día 7 solamente (sin sensibilización al Día 1) con dosificación de vehículo solamente. "Vehículo" indica sensibilización con KLH (Día 1) y desafío (Día 7) con dosificación de vehículo solamente. "0,03" indica sensibilización con KLH y desafío con una dosificación de H16_50kD a una dosis de 0,03 mg/kg. "0,1" indica sensibilización con KLH y desafío con una dosificación de H16_50kD a una dosis de 0,1 mg/kg. "0,3" indica sensibilización con KLH y desafío con una dosificación de H16_50kD a una dosis de 0,3 mg/kg. "CsA" indica sensibilización con KLH y desafío con una dosificación de Ciclosporina A. Véase además la **Tabla** 10 en el Ejemplo 7.

[0086] Las **Figuras 18A-18C** ilustran los cambios en el tiempo en el porcentaje relativo de células CD4+CD25+FoxP3+ dentro de una población de células CD45+ **(Figura 18A)**, dentro de una población de células TCRβ+ **(Figura 18B)**, y dentro de una población de células CD4+ (**Figura 18C**) en muestras de sangre entera de los ratones del Ejemplo 7.

[0087] La **Figura 19** ilustra los recuentos absolutos de células CD4+CD25+FoxP3+ al Día 10 en muestras de sangre entera de los ratones del Ejemplo 7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0088] Las citocinas comprenden una familia de proteínas de señalización celular tales como LAS quimiocinas, interferones, interleucinas, linfocinas, factores de necrosis tumoral y otros factores de crecimiento que desempeñan funciones en la homeostasis innata y adaptativa de las células inmunitarias. Las citocinas son producidas por células inmunes como los macrófagos, linfocitos B, linfocitos T y mastocitos, las células endoteliales, fibroblastos y diferentes células del estroma. En algunos casos, las citocinas modulan el equilibrio entre las respuestas inmunitarias humorales y celulares.

[0089] Las interleucinas son proteínas de señalización que modulan el desarrollo y la diferenciación de los linfocitos T y B, las células del linaje monocítico, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, megacariocitos y células hematopoyéticas. Las interleucinas son producidas por los

linfocitos T y B CD4 colaboradores, los monocitos, macrófagos, células endoteliales y otros tejidos residentes.

[0090] La interleucina 2 (IL-2) es una citoquina pleiotrópica tipo 1 cuya estructura comprende un haz de cuatro hélices α de 15,5 kDa. La forma precursora de IL-2 tiene 153 residuos de aminoácidos de longitud, formando los primeros 20 aminoácidos un péptido de señal y los residuos 21-153 la forma madura. La IL-2 es producida fundamentalmente por las células T CD4+ post estimulación antigénica y, en menor medida, por las células CD8 +, células asesinas naturales (NK), y las células T asesinas naturales (NKT), las células dendríticas activadas (DCs), y los mastocitos. La señalización de IL-2 se produce a través de la interacción con combinaciones específicas de las subunidades de receptores de IL-2 (IL-2R), IL-2Rα (también conocido como CD25), IL-2Rβ (también conocido como CD122), y IL-2Rγ (también conocido como CD132). La interacción de IL-2 con el IL-2Rα forma el complejo de receptores de IL-2 de "baja afinidad" con un K_d de aproximadamente 10^{-8} M. La interacción de IL-2 con IL-2Rβ e IL-2Rγ forma el complejo de receptores de IL-2 de “afinidad intermedia” con un K_d de aproximadamente 10^{-9} M. La interacción de IL-2 con las tres subunidades, IL-2Rα, IL-2Rβ, e IL-2Rγ, forma el complejo de receptores de IL-2 de “alta afinidad” con un K_d de aproximadamente $>10^{-11}$ M.

[0091] En algunos casos, la señalización de IL-2 mediante el complejo IL-2Rαβγ de “alta afinidad” modula la activación y proliferación de células T reguladoras. Las células T reguladoras, o células T reguladoras (Treg) CD4+CD25+Foxp3+, median el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria mediante la supresión de células efectoras tales como las células T CD4+, células T CD8+ , células B, células NK, y células NKT. En algunos casos, las células Treg se generan a partir del timo (células tTreg) o se inducen a partir de células T naïve en la periferia (células pTreg). En algunos casos, las células Treg se consideran mediadoras de la tolerancia periférica. De hecho, en un estudio, la transferencia de células periféricas T CD4+ empobrecidas en CD25 produjo una variedad de enfermedades autoinmunes en ratones desnudos, mientras que la cotransferencia de células T CD4+ CD25+ suprimió el desarrollo de autoinmunidad. (Sakaguchi, *et al*., “Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25),” *J. Immunol*. 155(3): 1151-1164 (1995)). El aumento de la población de células Treg regula a la baja la proliferación de células T efectoras y suprime la autoinmunidad y respuestas antitumorales de las células T.

[0092] La presente invención divulga, en ciertas formas de realización, un método de regulación a la alza selectiva de distintas poblaciones de linfocitos (por ejemplo, células CD4+ cooperadoras, células efectoras CD8+ naïve y con memoria, células NK, o células NKT) a través de la señalización

de receptores de citocina/citocina. En algunos casos, la citocina comprende una interleucina, un interferón o un factor de necrosis tumoral. En algunos casos, la citocina es un conjugado de citocina, por ejemplo, un conjugado de interleucina, un conjugado de interferón o un conjugado de factor de necrosis tumoral. En casos adicionales, se describen composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más los conjugados de citocina descriptos en la presente.

[0093] En algunas formas de realización, la presente invención además describe un método para regular a la alza selectivamente poblaciones de células CD4+ cooperadoras, células efectoras CD8+ naïve y con memoria, células NK, y/o células NKT a través de la señalización IL-2/IL-2R. En algunos casos, IL-2 es un conjugado de IL-2, que interactúa con el complejo de "afinidad intermedia" IL-2Rβγ, opcionalmente con una potencia similar al complejo IL-2Rαβγ, y con una interacción debilitada de IL-2Rα en relación con la IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, la presente invención además describe métodos de tratamiento de un cáncer con el uso de un conjugado de IL-2 descripto en la presente. En formas de realización adicionales, se describen composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más conjugados de IL-2 descriptos en la presente. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 comprenden restos de conjugación (*por ejemplo,* un PEG) que contribuyen a un aumento o disminución de la "tasa de aclaramiento" o de la vida media plasmática en un sujeto, sin afectar la farmacocinética, incluidas las interacciones deseadas de citocina-receptores y la expansión de las células inmunitarias.

Conjugados de citocina

[0094] En algunas formas de realización, se describen conjugados de citocina. En algunos casos, la citocina comprende una interleucina, un factor de necrosis tumoral, un interferón, una quimiocina, una linfocina o un factor de crecimiento. En algunos casos, la citocina es una interleucina. En algunos casos, la citocina es un interferón. En casos adicionales, la citocina es un factor de necrosis tumoral. En casos adicionales, la citocina es un factor de crecimiento.

[0095] En algunas formas de realización, la presente invención describe un conjugado de interleucina. Los ejemplos de interleucinas incluyen, entre otros interleucina 2 (IL-2).

Conjugados de IL-2

[0096] La presente invención describe los polipéptidos listados en la **Tabla 1**. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 descriptos en la presente están ejemplificados en la **Tabla 1**.

[0097] Tabla 1

Nombre	Secuencia	SEQ ID NO:
IL-2 (homo sapiens) (forma madura)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSII STLT	1
IL-2 (homo sapiens) (precursor) Nro. de Acceso NCBI: AAB46883.1	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT	2
Aldesleucina	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	3
IL-2_C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	4
IL-2_K9X	APTSSSTK**X**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	5
IL-2_H16X	APTSSSTKKTQLQLE**X**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	6
IL-2_L19X	APTSSSTKKTQLQLEHLL**X**DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	7
IL-2_D20X	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**X**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	8
IL-2_M23X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**X**ILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS TLT	9
IL-2_N26X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**X**GINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	10
IL-2_N88X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**X**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	11
IL-2_E100X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	12

	LISNINVIVLELKGS**X**TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	
IL-2_N119X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**X**RWITFSQSII STLT	13
IL-2_T123X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**X**FSQSII STLT	14
IL-2_Q126X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**X**SII STLT	15
IL-2_S127X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**X**II STLT	16
IL-2_T131X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**X**LT	17
IL-2_N88R_D109X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**X**ETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	18
IL-2_V91X	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNIN**X**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	19
IL-2_K9[AzK]	APTSSSTK**[AzK]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	20
IL-2_H16[AzK]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK]**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	21
IL-2_L19[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK]**DLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	22
IL-2_D20[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK]**LQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	23
IL-2_M23[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK]**ILNGINNYKNPKLTRML TFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ SIISTLT	24
IL-2_N26[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK]**GINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR	25

	PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	
IL-2_N88[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	26
IL-2_E100[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK]**TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	27
IL-2_N119[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK]**RWITFS QSIISTLT	28
IL-2_T123[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK]**FS QSIISTLT	29
IL-2_Q126[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK]**SIISTLT	30
IL-2_S127[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K]**IISTLT	31
IL-2_T131[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK]**LT	32
IL-2_N88R_D109[AzK]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK]**ETATIVEFLNRWITFS QSIISTLT	33
IL-2_K9[AzK_PEG]	APTSSSTK**[AzK_PEG]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	34
IL-2_H16[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG]**LLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	35
IL-2_L19[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG]**DLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	36
IL-2_D20[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG]**LQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	37
IL-2_M23[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG]**ILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF	38

	HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	
IL-2_N26[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG]**GINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNF HLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	39
IL-2_N88[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_PEG]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	40
IL-2_E100[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_PEG]**TTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	41
IL-2_N119[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG]**R WITFSQSIISTLT	42
IL-2_T123[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PE G]**FSQSIISTLT	43
IL-2_Q126[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK _PEG]**SIISTLT	44
IL-2_S127[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K_PEG]**IISTLT	45
IL-2_T131[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK_PEG]**LT	46
IL-2_N88R_D109[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG]**ETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	47
IL-2_V91[AzK_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNIN**[AzK_PEG]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	48
IL-2_K9[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTK**[AzK_PEG50kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	49
IL-2_H16[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG50kDa]**LLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	50
IL-2_L19[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG50kDa]**DLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA	51

	QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	
IL-2_D20[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG50kDa]**LQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	52
IL-2_M23[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG50kDa]**ILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	53
IL-2_N26[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG50kDa]**GINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	54
IL-2_N88[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_PEG50kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	55
IL-2_E100[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_PEG50kDa]**TTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	56
IL-2_N119[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG50k Da]**RWITFSQSIISTLT	57
IL-2_T123[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PE G50kDa]**FSQSIISTLT	58
IL-2_Q126[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK _PEG50kDa]**SIISTLT	59
IL-2_S127[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K_PEG50kDa]**IISTLT	60
IL-2_T131[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK_PEG50kDa]**LT	61
IL-2_N88R_D109[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG50kDa]**ETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	62
IL-2_V91[AzK_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNIN**[AzK_PEG50kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	63
IL-2_K9[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTK**[AzK_PEG30kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA	64

	QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	
IL-2_H16[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG30kDa]**LLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	65
IL-2_L19[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG30kDa]**DLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	66
IL-2_D20[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG30kDa]**LQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	67
IL-2_M23[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG30kDa]**ILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	68
IL-2_N26[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG30kDa]**GINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	69
IL-2_N88[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_PEG30kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	70
IL-2_E100[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_PEG30kDa]**TTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	71
IL-2_N119[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG30k Da]**RWITFSQSIISTLT	72
IL-2_T123[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PE G30kDa]**FSQSIISTLT	73
IL-2_Q126[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK _PEG30kDa]**SIISTLT	74
IL-2_S127[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K_PEG30kDa]**IISTLT	75
IL-2_T131[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK_PEG30kDa]**LT	76
IL-2_N88R_D109[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	77

	LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG30kDa]**ETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	
IL-2_V91[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNIN**[AzK_PEG30kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	78
IL-2_K8X	PTSSSTK**X**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	79
IL-2_H15X	PTSSSTKKTQLQLE**X**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	80
IL-2_L18X	PTSSSTKKTQLQLEHLL**X**DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS TLT	81
IL-2_D19X	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**X**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	82
IL-2_M22X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**X**ILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	83
IL-2_N25X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**X**GINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	84
IL-2_N87X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**X**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	85
IL-2_E99X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**X**TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	86
IL-2_N118X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**X**RWITFSQSIIST LT	87
IL-2_T122X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**X**FSQSIIST LT	88
IL-2_Q125X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**X**SIIST LT	89
IL-2_S126X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI	90

	SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**X**IIST LT	
IL-2_T130X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**X** LT	91
IL-2_N87R_D108X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**X**ETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	92
IL-2_V90X	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**X**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIST LT	93
IL-2_K8[AzK]	PTSSSTK**[AzK]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT	94
IL-2_H15[AzK]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK]**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT	95
IL-2_L18[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK]**DLQMILNGINNYKNPKLTRML TFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ SIISTLT	96
IL-2_D19[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK]**LQMILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT	97
IL-2_M22[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK]**ILNGINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT	98
IL-2_N25[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK]**GINNYKNPKLTRMLT FKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSI ISTLT	99
IL-2_N87[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**[AzK]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQS IISTLT	100
IL-2_E99 [AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**[AzK]**TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQS IISTLT	101
IL-2_N118[AzK]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK]**RWITFSQS IISTLT	102
IL-2_T122[AzK]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI	103

	SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK]**FSQSIISTLT	
IL-2_Q125[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK]**SIISTLT	104
IL-2_S126[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK]**IISTLT	105
IL-2_T130[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK]**LT	106
IL-2_N87R_D108[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK]**ETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	107
IL-2_V90[AzK]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN**[AzK]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	108
IL-2_K8[AzK_L1_PEG]	PTSSSTK**[AzK_L1_PEG]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	109
IL-2_H15[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG]**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	110
IL-2_L18[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG]**DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	111
IL-2_D19[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG]**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	112
IL-2_M22[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG]**ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	113
IL-2_N25[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG]**GINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	114
IL-2_N87[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISS**[AzK_L1_PEG]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	115
IL-2_E99 [AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI	116

	SNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG]**TTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	
IL-2_N118[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG]**R WITFSQSIISTLT	117
IL-2_T122[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1_ PEG]**FSQSIISTLT	118
IL-2_Q125[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_ L1_PEG]**SIISTLT	119
IL-2_S126[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK _L1_PEG]**IISTLT	120
IL-2_T130[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_L1_PEG]**LT	121
IL-2_N87R_D108[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG]**ETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	122
IL-2_V90[AzK_L1_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_L1_PEG]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT	123
IL-2_K8[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTK**[AzK_L1_PEG50kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	124
IL-2_H15[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG50kDa]**LLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	125
IL-2_L18[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG50kDa]**DLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	126
IL-2_D19[AzK_L1_PEG50kDa]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG50kDa]**LQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	127
IL-2_M22[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG50kDa]**ILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	128
IL-2_N25[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG50kDa]**GINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL	129

	AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	
IL-2_N87[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**[AzK_L1_PEG50kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	130
IL-2_E99[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG50kDa]**TTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	131
IL-2_N118[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG50kDa]**RWITFSQSIISTLT	132
IL-2_T122[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1_PEG50kDa]**FSQSIISTLT	133
IL-2_Q125[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_L1_PEG50kDa]**SIISTLT	134
IL-2_S126[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK_L1_PEG50kDa]**IISTLT	135
IL-2_T130[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_L1_PEG50kDa]**LT	136
IL-2_N87R_D108[AzK_L1_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG50kDa]**ETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	137
IL-2_V91[AzK_L1_PEG50kDa]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_L1_PEG50kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	138
IL-2_K8[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTK**[AzK_L1_PEG30kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	139
IL-2_H15[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG30kDa]**LLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	140
IL-2_L18[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG30kDa]**DLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	141
IL-2_D19[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG30kDa]**LQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL	142

	AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	
IL-2_M22[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG30kDa]**ILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	143
IL-2_N25[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG30kDa]**GINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNL AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	144
IL-2_N87[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**[AzK_L1_PEG30kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	145
IL-2_E99[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG30kDa]**TTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	146
IL-2_N118[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG30kDa]**RWITFSQSIISTLT	147
IL-2_T122[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1_PEG30kDa]**FSQSIISTLT	148
IL-2_Q125[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_L1_PEG30kDa]**SIISTLT	149
IL-2_S126[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK_L1_PEG30kDa]**IISTLT	150
IL-2_T130[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_L1_PEG30kDa]**LT	151
IL-2_N87R_D108[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG30kDa]**ETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	152
IL-2_V90[AzK_L1_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_L1_PEG30kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFSQSIISTLT	153
IL-2_K9[AzK_L1_PEG]	APTSSSTK**[AzK_L1_PEG]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	154
IL-2_H16[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG]**LLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS	155

	KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	
IL-2_L19[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG]**DLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	156
IL-2_D20[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG]**LQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	157
IL-2_M23[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG]**ILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	158
IL-2_N26[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG]**GINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	159
IL-2_N88[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_L1_PEG]**I**N**VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	160
IL-2_E100[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG]**TTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	161
IL-2_N119[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG]**RWITFSQSIISTLT	162
IL-2_T123[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1 _PEG]**FSQSIISTLT	163
IL-2_Q126[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK _L1_PEG]**SIISTLT	164
IL-2_S127[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K_L1_PEG]**IISTLT	165
IL-2_T131[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK_L1_PEG]**LT	166
IL-2_N88R_D109[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISRINVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG]**ETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	167
IL-2_V91[AzK_L1_PEG]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	168

	LISNIN**[AzK_L1_PEG]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	
IL-2_K9[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTK**[AzK_L1_PEG50kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	169
IL-2_H16[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG50kDa]**LLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	170
IL-2_L19[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG50kDa]**DLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	171
IL-2_D20[AzK_L1_PEG50kDa]-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG50kDa]**LQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	172
IL-2_M23[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG50kDa]**ILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	173
IL-2_N26[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG50kDa]**GIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	174
IL-2_N88[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_L1_PEG50kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	175
IL-2_E100[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG50kDa]**TTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	176
IL-2_N119[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG 50kDa]**RWITFSQSIISTLT	177
IL-2_T123[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1 _PEG50kDa]**FSQSIISTLT	178
IL-2_Q126[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK _L1_PEG50kDa]**SIISTLT	179
IL-2_S127[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[Az K_L1_PEG50kDa]**IISTLT	180
IL-2_T131[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	181

	LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII S**[AzK_L1_PEG50kDa]**LT	
IL-2_N88R_D109[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISRINVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG50kDa]**ETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	182
IL-2_V91[AzK_L1_PEG50kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNIN**[AzK_L1_PEG50kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	183
IL-2_K9[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTK**[AzK_L1_PEG30kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	184
IL-2_H16[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLE**[AzK_L1_PEG30kDa]**LLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	185
IL-2_L19[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_L1_PEG30kDa]**DLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	186
IL-2_D20[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_L1_PEG30kDa]**LQMILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	187
IL-2_M23[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_L1_PEG30kDa]**ILNGIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	188
IL-2_N26[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_L1_PEG30kDa]**GIN NYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETAT IVEFLNRWITFSQSIISTLT	189
IL-2_N88[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**[AzK_L1_PEG30kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	190
IL-2_E100[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGS**[AzK_L1_PEG30kDa]**TTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT	191
IL-2_N119[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_L1_PEG30kDa]**RWITFSQSIISTLT	192
IL-2_T123[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_L1_PEG30kDa]**FSQSIISTLT	193
IL-2_Q126[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	194

	LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_L1_PEG30kDa]**SIISTLT	
IL-2_S127[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK_L1_PEG30kDa]**IISTLT	195
IL-2_T131[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_L1_PEG30kDa]**LT	196
IL-2_N88R_D109[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRIVKIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_L1_PEG30kDa]**ETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	197
IL-2_V91[AzK_L1_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN**[AzK_L1_PEG30kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	198
IL-2_K8[AzK_PEG]	PTSSSTK**[AzK_PEG]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	199
IL-2_H15[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG]**LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	200
IL-2_L18[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG]**DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	201
IL-2_D19[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG]**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	202
IL-2_M22[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG]**ILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	203
IL-2_N25[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG]**GINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	204
IL-2_N87[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIS**[AzK_PEG]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	205
IL-2_E99[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS**[AzK_PEG]**TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	206
IL-2_N118[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI	207

	SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG]**RWI TFSQSIISTLT	
IL-2_T122[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PEG]**FSQSIISTLT	208
IL-2_Q125[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_ PEG]**SIISTLT	209
IL-2_S126[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK _PEG]**IISTLT	210
IL-2_T130[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_PEG]**LT	211
IL-2_N87R_D109[AzK_PEG]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG]**ETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	212
IL-2_V90[AzK_PEG]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_PEG]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFSQSIISTLT	213
IL-2_K8[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTK**[AzK_PEG50kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	214
IL-2_H15[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG50kDa]**LLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	215
IL-2_L18[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG50kDa]**DLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	216
IL-2_D19[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG50kDa]**LQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	217
IL-2_M22[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG50kDa]**ILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	218
IL-2_N25[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG50kDa]**GINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	219
IL-2_N87[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI	220

	S**[AzK_PEG50kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	
IL-2_E99[AzK_PEG50kDa]-1	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**[AzK_PEG50kDa]**TTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	221
IL-2_N118[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG50kDa]**RWITFSQSIISTLT	222
IL-2_T122[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PEG 50kDa]**FSQSIISTLT	223
IL-2_Q125[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_ PEG50kDa]**SIISTLT	224
IL-2_S126[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK _PEG50kDa]**IISTLT	225
IL-2_T130[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_PEG50kDa]**LT	226
IL-2_N87R_D108[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG50kDa]**ETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	227
IL-2_V90[AzK_PEG50kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_PEG50kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	228
IL-2_K8[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTK**[AzK_PEG30kDa]**TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	229
IL-2_H15[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLE**[AzK_PEG30kDa]**LLLDLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	230
IL-2_L18[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLL**[AzK_PEG30kDa]**DLQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	231
IL-2_D19[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLL**[AzK_PEG30kDa]**LQMILNGINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	232
IL-2_M22[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ**[AzK_PEG30kDa]**ILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS	233

	KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLN RWITFSQSIISTLT	
IL-2_N25[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIL**[AzK_PEG30kDa]**GINNYK NPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	234
IL-2_N87[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**[AzK_PEG30kDa]**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	235
IL-2_E99[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGS**[AzK_PEG30kDa]**TTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	236
IL-2_N118[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL**[AzK_PEG30kDa]**RWITFSQSIISTLT	237
IL-2_T122[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI**[AzK_PEG 30kDa]**FSQSIISTLT	238
IL-2_Q125[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFS**[AzK_ PEG30kDa]**SIISTLT	239
IL-2_S126[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQ**[AzK _PEG30kDa]**IISTLT	240
IL-2_T130[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIIS**[AzK_PEG30kDa]**LT	241
IL-2_N87R_D108[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI S**R**INVIVLELKGSETTFMCEYA**[AzK_PEG30kDa]**ETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	242
IL-2_V90[AzK_PEG30kDa]	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLI SNIN**[AzK_PEG30kDa]**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT	243
IL-2_L12[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQ**[AzK_PEG30kDa]**QLEHLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	244
IL-2_E15[AzK_PEG30kDa]	APTSSSTKKTQLQL**[AzK_PEG30kDa]**HLLLDLQMILNGINNY KNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLA QSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLT	245
IL-2_V91K_C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD	246

	LISNIN**K**IVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	
IL-2_N88R_C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LIS**R**INVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSII STLT	247
Péptido CTP (30 aminoácidos)	FQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ	248
Péptido CTP (31 aminoácidos)	FQDSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ	249

X = sitio que comprende un aminoácido no natural.

[AzK] = N6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (cuya estructura está divulgada como el compuesto 90 en la Figura 3C), que tiene el Número de Registro CAS 1167421-25-1.

[AzK_PEG] = N6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina establemente conjugado un PEG *vía* química clic mediada por DBCO, para formar un compuesto que comprende una estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III). Por ejemplo, si se especifica, PEG50kD indica una cadena lineal de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 50 kDa, protegido con un grupo metoxi. La proporción de regioisómeros generados a partir de la reacción clic es de aproximadamente 1:1 o superior a 1:1. El término "DBCO" hace referencia a un resto químico que comprende como un grupo dibenzociclooctina, como el que comprende el compuesto mPEG-DBCO ilustrado en el Esquema 1 del Ejemplo 1. Un ejemplo de estructura de un grupo metoxi PEG se ilustra en la estructura mPEG-DBCO en el Esquema 1 del Ejemplo 1.

[AzK_L1_PEG] = N6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina establemente conjugado un PEG *vía* química clic mediada por DBCO para formar un compuesto que comprende una estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V). Por ejemplo, si se especifica, PEG50kD indica una cadena lineal de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 50 kDa, protegido con un grupo metoxi. La proporción de regioisómeros generados a partir de la reacción clic es aproximadamente 1:1 o superior a 1:1. El término "DBCO" hace referencia a un resto químico que comprende como un grupo dibenzociclooctina, como el que comprende el compuesto mPEG-DBCO ilustrado en el Esquema 1 del Ejemplo 1.

[0098] En algunas formas de realización, se describen en la presente conjugados de IL-2 modificados en una posición de aminoácido. En algunos casos, la modificación es por un aminoácido natural. En algunos casos, la modificación es por un aminoácido no natural. En algunos casos, la presente invención describe un polipéptido de IL-2 aislado y modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 es una IL-2 de mamífero aislada y purificada, por ejemplo, una proteína IL-2 de roedor, o una proteína IL-2 humana. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 es una proteína IL-2 humana. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el

polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 1. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 2. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 3. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 4. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 4. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 4. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 34-48. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 34-48. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 34-48. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 199-213. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 199-213. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 199-213. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 49-63. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 49-63. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 49-63. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 213-228. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 213-228. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 213-228. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 64-78. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 64-78. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 64-78. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 229-243. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 229-243. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 229-243. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de

identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 154-168. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 154-168. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 154-168. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 109-123. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 109-123. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 109-123. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 169-183. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 169-183. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 169-183. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 123-138. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123-138. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 123-138. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 184-198. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 184-198. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 184-198. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 139-153. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 139-153. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 139-153.

[0099] En algunos casos, el polipéptido de IL-2 es una variante truncada. En algunos casos, el truncamiento es una deleción N-terminal. En otros casos, el truncamiento es una deleción C-terminal. En casos adicionales, el truncamiento comprende tanto una deleción N-terminal como C-terminal. Por ejemplo, el truncamiento puede ser una deleción de por lo menos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, o más residuos del extremo N o del extremo C, o de ambos extremos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo 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-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 2 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 3 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 4 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 5

residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 6 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 7 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 8 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 9 residuos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 comprende una deleción N-terminal de por lo menos o aproximadamente 10 residuos.

[0100] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 es un fragmento funcionalmente activo. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 10-133, 20-133, 30-133, 10-130, 20-130, 30-130, 10-125, 20-125, 30-125, 1-130, o 1-125, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 10-133, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 20-133, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 30-133, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 10-125, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 20-125, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 1-130, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el fragmento funcionalmente activo comprende la región de IL-2 1-125, en donde las posiciones de los residuos están en referencia con las posiciones en la SEQ ID NO: 1.

[0101] En algunas formas de realización, la presente invención describe un conjugado de IL-2 que comprende un polipéptido de IL-2 aislado, purificado, y modificado y un resto de conjugación. En algunos casos, el conjugado de IL-2 tiene una afinidad disminuida por una subunidad de receptor de IL-2 α (IL-2Rα) en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, el resto de conjugación está unido a un residuo de aminoácido que interactúa con IL-2Rα (por ejemplo, en la interfaz IL-2/ IL-2Rα). En algunos casos, el resto de conjugación está unido a un residuo de aminoácido que está próximo a la interfaz IL-2/ IL-2Rα (por ejemplo, aproximadamente 5Å, aproximadamente 10Å, aproximadamente 15Å, o aproximadamente 20Å separado de la interfaz IL-2/ IL-2Rα). De acuerdo con la presente, los residuos implicados en la interfaz IL-2/ IL-2Rα comprenden residuos de IL-2 que forman

interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas con los residuos de la subunidad IL-2Rα.

[0102] En algunos casos, el resto de conjugación está unido a un residuo de aminoácido seleccionado entre las posiciones de aminoácidos A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, o T133, donde la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, y Y31. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, K35, T37, M46, P47, K48, A50, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130.

[0103] En algunos casos, el conjugado de IL-2 además comprende una mutación adicional. En algunos casos, la mutación adicional está en una posición de aminoácido seleccionada entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. En tales casos, el aminoácido se conjuga con un resto de conjugación adicional para aumentar la vida media en suero, la estabilidad o una combinación de los mismos. Alternativamente, el aminoácido se muta primero a un aminoácido natural tal como lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina o tirosina; o a un aminoácido no natural antes de unirse al resto de conjugación adicional.

[0104] En algunos casos, la potencia de señalización del receptor se mide mediante un valor ED50. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado proporciona un primer valor ED50 para activar el complejo de señalización IL-2βγ y un segundo valor ED50 para activar el complejo de señalización IL-2αβγ, y en donde la diferencia entre el primer valor ED50 y el segundo valor ED50 es menor que 10-veces. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado proporciona un primer valor ED50 para activar el complejo de señalización IL-2βγ y un segundo valor ED50 para activar el complejo de señalización IL-2αβγ, y en donde la diferencia entre el primer valor ED50 y el segundo valor ED50 es menor que 5-veces. En algunos casos, la diferencia es menor que 9-veces, menor que 8-veces, menor que 7-veces, menor que 6-veces, menor que 5-veces, menor que 4-veces, menor que 3-veces, menor que 2-veces, o menor que 1-vez.

[0105] En algunas formas de realización, el resto de conjugación está enlazado al N-terminal o al C-terminal de un polipéptido de IL-2, ya sea directa o indirectamente a través de un péptido de enlace. En algunos casos, el resto de conjugación (por ejemplo, un polímero, una proteína, o un péptido) en general se fusiona a la IL-2, en el N-terminal o el C-terminal de IL-2, y ya sea directa o indirectamente a través de un péptido de enlace. En algunos casos, el resto de conjugación está unido al residuo de aminoácido N-terminal o C-terminal. En algunos casos, el resto de conjugación está unido a un grupo reactivo que está unido al residuo de aminoácido N-terminal o C-terminal.

[0106] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 con afinidad de unión reducida por IL-2Rα es capaz de expandir poblaciones de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT). En algunos casos, el resto de conjugación impide o bloquea la unión de IL-2 con IL-2Rα.

[0107] En algunos casos, la activación de la población de células CD4+ cooperadoras, las células efectoras CD8+ naïve y con memoria, las células asesinas naturales (NK), o las células T asesinas naturales (NKT) vía el complejo IL-2Rβγ mediante el polipéptido de IL-2 modificado retiene una potencia de activación significativa de dicha población de células en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la activación mediante el polipéptido de IL-2 modificado es equivalente a aquella del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En otros casos, la activación mediante el polipéptido de IL-2 modificado es mayor que aquella del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado al complejo IL-2Rβγ es mayor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje al complejo IL-2Rβγ. En algunos casos, la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado es por lo menos 1-vez mayor que la potencia respectiva del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado es de aproximadamente o por lo menos 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces,

10-veces, 15-veces, 20-veces, 25-veces, 30-veces, 40-veces, 50-veces, 60-veces, 70-veces, 80-veces, 90-veces, 100-veces, 150-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1,000-veces, o más que la potencia respectiva del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En tales casos, la dosis o concentración del polipéptido de IL-2 modificado usado para lograr un nivel similar de activación de la población de células CD4+ cooperadoras, las células efectoras CD8+ naïve y con memoria, las células asesinas naturales (NK), o las células T asesinas naturales (NKT) como un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje es menor que la dosis o concentración usada para el polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0108] En algunas formas de realización, la activación de la población de células CD4+ cooperadoras, las células efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o las células T asesinas naturales (NKT) vía el complejo IL-2Rβγ mediante el polipéptido de IL-2 modificado retiene una potencia de activación significativa de dicha población de células mediante un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado al complejo IL-2Rβγ es menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje al complejo IL-2Rβγ. En algunos casos, la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado es de aproximadamente o por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 10-veces, 20-veces, o 50 veces menor que la potencia respectiva del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0109] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado exhibe una primera potencia de señalización para IL-2Rβγ y una segunda potencia de señalización para IL-2Rαβγ. En algunos casos, la primera potencia de señal del receptor para IL-2Rβγ es una potencia mejorada con respecto a un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del segundo receptor para IL-2Rαβγ es una potencia debilitada con respecto al polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado exhibe una primera potencia de señalización para IL-2Rβγ y una segunda potencia de señalización para IL-2Rαβγ, y en donde la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 500-veces, 1000-veces, o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 1-vez o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 2-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 5-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 10-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 20-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En

algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 50-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 100-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 500-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 1000-veces o más que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor del polipéptido de IL-2 modificado es mayor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje para el IL-2Rβγ, y la segunda potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado es menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje para el IL-2Rαβγ. En algunos casos, ambas potencias de señalización de receptor son menores que sus respectivas potencias en un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En otros casos, ambas potencias de señalización de receptor son mayores que sus respectivas potencias en un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0110] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 reduce un evento adverso tóxico en un sujeto al que se le administra el conjugado de IL-2. Los ejemplos de eventos tóxicos adversos incluyen eosinofilia, fuga capilar y síndrome de fuga vascular (VLS). En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la ocurrencia de un evento adverso tóxico en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la severidad de un evento adverso tóxico en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina.

[0111] En algunos casos, el evento adverso tóxico es eosinofilia. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la ocurrencia de eosinofilia en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la severidad de la eosinofilia en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina.

[0112] En algunos casos, el evento adverso tóxico es fuga capilar. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la ocurrencia de fuga capilar en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la severidad de la fuga capilar en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%,

60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina.

[0113] En algunos casos, el evento adverso tóxico es VLS. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la ocurrencia de VLS en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina. En algunos casos, el conjugado de IL-2 disminuye la severidad de la VLS en el sujeto en aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o aproximadamente 100%, en relación con un segundo sujeto al que se le administra IL-2 de tipo salvaje o aldesleucina.

[0114] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, o más. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 1 hora. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 2 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 3 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 4 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 5 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 6 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 7 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 8 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 9 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 10 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 12 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 18 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática superior a 24 horas.

[0115] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas,

24 horas, o más. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 1 hora. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 2 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 3 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 4 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 5 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 6 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 7 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 8 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 9 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 10 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 12 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 18 horas. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática de por lo menos 24 horas.

[0116] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 7 días, entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 7 días, entre aproximadamente 18 horas y aproximadamente 7 días, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 7 días, entre aproximadamente 1 horas y aproximadamente 5 días, entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 5 días, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 5 días, entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 5 días, o entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 3 días.

[0117] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas.

[0118] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática que es capaz de proliferar y/o expandir células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células NK, células NKT, o una combinación de las mismas, sin ejercer un efecto perjudicial como apoptosis.

[0119] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más en relación con una IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más en relación con una IL-2 de tipo salvaje.

[0120] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas en relación con una IL-2 de tipo salvaje.

[0121] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más en relación con aldesleucina. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más en relación con aldesleucina.

[0122] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada, por ejemplo, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre

aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas con relación a aldesleucina.

[0123] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas con una toxicidad reducida. En algunos casos, la toxicidad reducida es por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, o más reducida con relación a una IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la toxicidad reducida es por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, o más reducida en relación con una IL-2 de tipo salvaje.

[0124] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas,

8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más con una toxicidad reducida. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende una vida media plasmática prolongada de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas con una toxicidad reducida. En algunos casos, la toxicidad reducida es por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, o más reducida con relación a aldesleucina. En algunos casos, la toxicidad reducida es por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, o más reducida con relación a aldesleucina.

[0125] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende un resto de conjugación en donde el tamaño (por ejemplo, el volumen o longitud) del resto de conjugación mejora la estabilidad plasmática pero no reduce la potencia. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y

aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación reduce la potencia en menos de 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos con relación a aldesleucina.

[0126] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 comprende un resto de conjugación en donde el tamaño (por ejemplo, el volumen o longitud) del resto de conjugación mejora la estabilidad en plasma y la potencia. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, o más. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática en por lo menos 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 24 horas, o más. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación prolonga la vida media plasmática entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 12 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 10 horas. En algunos casos, el tamaño del resto de conjugación mejora adicionalmente la potencia en más de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, o más en relación con aldesleucina.

[0127] En algunas formas de realización, la presente invención describe un conjugado de IL-2 que comprende un aminoácido no natural covalentemente unido a un resto de conjugación, en donde el aminoácido no natural está localizado en la región 35-107, y en donde la región 35-107 corresponde a los residuos K35-Y107 de la SEQ ID NO: 1.

[0128] En algunas formas de realización, la presente invención describe una proteína de unión al receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ), en donde la afinidad de unión para un receptor de interleucina 2 α (IL-2Rα) de dicha proteína de unión es menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2), en donde la afinidad de unión para un receptor de interleucina 2 α (IL-2Rα) de dicha proteína de unión es

menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2). En algunas formas de realización, la presente invención describe una proteína de unión al receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ), en donde la afinidad de unión para un receptor de interleucina 2 α (IL-2Rα) de dicha proteína de unión es menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2), y en donde dicha proteína de unión comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, dicha proteína de unión es un polipéptido de IL-2 modificado o un fragmento funcionalmente activo del mismo, en donde el polipéptido de IL-2 modificado comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, el por lo menos único aminoácido no natural está localizado en la región 35-107, y en donde la región 35-107 corresponde a los residuos K35-Y107 de la SEQ ID NO: 1.

[0129] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación y una IL-2Rβγ, en donde el polipéptido de IL-2 modificado tiene una afinidad de unión reducida hacia IL-2Rα, y en donde la afinidad de unión reducida se compara contra una afinidad de unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al sitio de mutación. En algunos casos, el sitio de mutación comprende un aminoácido mutado a un aminoácido natural. En algunos casos, el sitio de mutación comprende un aminoácido mutado a un residuo de cisteína. En otros casos, el sitio de mutación comprende un aminoácido mutado a un residuo de lisina.

[0130] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Rβγ, en donde el polipéptido de IL-2 modificado tiene una afinidad de unión reducida hacia IL-2Rα, y en donde la afinidad de unión reducida se compara contra una afinidad de unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al aminoácido no natural.

[0131] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Rβγ, en donde el polipéptido de IL-2 modificado tiene una potencia de señalización reducida del receptor hacia IL-2Rα, y en donde la potencia de señalización reducida del receptor se compara contra una potencia de señalización del receptor entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al aminoácido no natural.

[0132] En algunas formas de realización, la presente invención describe un activador de una célula CD4+ cooperadora, célula T efectora CD8+ naïve y con memoria, célula asesina natural (NK), o una célula T asesina natural (NKT) que selectivamente expande las células CD4+ cooperadoras, células T

efectoras CD8+ naïve y de memoria, células NK, células NKT, o una combinación de las mismas en una población de células, en donde dicho activador comprende un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos una mutación. En algunos casos, la mutación es a un aminoácido natural. En otros casos, la mutación es a un aminoácido no natural. En algunas formas de realización, la presente invención describe un activador de una célula CD4+ cooperadora, célula T efectora CD8+ naïve y con memoria, célula asesina natural (NK), o una célula T asesina natural (NKT) que selectivamente expande las células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y de memoria, células NK, células NKT, o una combinación de las mismas en una población de células, en donde dicho activador comprende un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, dicho activador expande células T CD4+ reguladoras (Treg) en menos de 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, o menos de 0,1% cuando dicho activador está en contacto con dicha población de células CD3+ en comparación con la expansión de células CD4+ Treg en la población de células CD3+ en contacto con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, dicho activador no expande las células Treg en dicha población de células. En algunos casos, dicha población de células es una población de células in vivo. En algunos casos, dicha población de células es una población de células in vitro. En algunos casos, dicha población de células es una población de células ex vivo.

[0133] En algunos casos, la presente invención además describe un método de expansión de una población de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT), que comprende poner en contacto dicha población de células con una cantidad terapéuticamente efectiva de un activador de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT), en donde dicho activador comprende un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos una mutación, por medio de lo cual expande la población de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT). En algunos casos, la mutación es a un aminoácido natural. En otros casos, la mutación es a un aminoácido no natural. En algunos casos, la presente invención además describe un método de expansión de una población de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT), que comprende poner en contacto dicha población de células con una cantidad terapéuticamente efectiva de un activador de células CD4+ cooperadoras, células T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT), en donde dicho activador comprende un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural, por medio de lo cual expande la población de células CD4+ cooperadoras, células

T efectoras CD8+ naïve y con memoria, células asesinas naturales (NK), o células T asesinas naturales (NKT).

[0134] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en K35 que corresponde a la posición del residuo 35, de la SEQ ID NO: 1, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0135] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo T37 que corresponde a la posición 37 de la SEQ ID NO: 1, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso

molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0136] En algunos casos, el resto de conjugación está unido a un residuo de aminoácido seleccionado entre las posiciones de aminoácidos A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, K47, K48, A50, T51, E52, K53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, N89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133, donde la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, E95, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, K47, K48, A50, T51, E52, K53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, P82, R83, N89, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103,

M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111, A112, y T113. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, K9, L12, E15, H16, L19, D20, Q22, M23, N26, D84, N88, E95, y Q126. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, K9, y H16. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre Q22, N26, N88, y Q126. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre E15, D20, D84, y E95. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre L12, L19, y M23. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre Q22 y N26. En algunos casos, la posición del aminoácido está en K8. En algunos casos, la posición del aminoácido está en K9. En algunos casos, la posición del aminoácido está en Q11. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L12. En algunos casos, la posición del aminoácido está en E15. En algunos casos, la posición del aminoácido está en H16. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L18. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L19. En algunos casos, la posición del aminoácido está en D20. En algunos casos, la posición del aminoácido está en Q22. En algunos casos, la posición del aminoácido está en M23. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N26. En algunos casos, la posición del aminoácido está en R81. En algunos casos, la posición del aminoácido está en D84. En algunos casos, la posición del aminoácido está en S87. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N88. En algunos casos, la posición del aminoácido está en V91. En algunos casos, la posición del aminoácido está en I92. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L94. En algunos casos, la posición del aminoácido está en E95. En algunos casos, la posición del aminoácido está en E116. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N119. En algunos casos, la posición del aminoácido está en R120. En algunos casos, la posición del aminoácido está en T123. En algunos casos, la posición del aminoácido está en A125. En algunos casos, la posición del aminoácido está en Q126. En algunos casos, la posición del aminoácido está en S127. En algunos casos, la posición del aminoácido está en S130. En algunos casos, la posición del aminoácido está en T131. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L132. En algunos casos, la posición del aminoácido está en T133.

[0137] En algunos casos, el conjugado de IL-2 además comprende una mutación adicional. En tales casos, el aminoácido se conjuga a un resto de conjugación adicional para incrementar la vida media sérica, la estabilidad, o una combinación de las mismas. Alternativamente, el aminoácido se muta primero a un aminoácido natural tal como lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina o tirosina; o a un aminoácido no natural antes de unirse al resto de conjugación adicional.

[0138] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 tiene una afinidad de unión disminuida por la subunidad del receptor β de IL-2 (IL-2Rβ), la subunidad del receptor γ de IL-2 (IL-2Rγ), o una combinación de las mismas, del complejo IL-2Rαβγ, en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo

salvaje. En algunos casos, la afinidad disminuida del conjugado de IL-2 por la subunidad del receptor β de IL-2 (IL-2Rβ), la subunidad del receptor γ de IL-2 (IL-2Rγ), o una combinación de las mismas, en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje, es de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o superior a 99%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 10%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 20%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 40%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 50%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 60%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 80%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 90%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 99%. En algunos casos, la afinidad disminuida es mayor que 99%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 80%. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 100%.

[0139] En algunas formas de realización, la afinidad de unión disminuida del conjugado de IL-2 por la subunidad del receptor β de IL-2 (IL-2Rβ), la subunidad del receptor γ de IL-2 (IL-2Rγ), o una combinación de las mismas, en relación con un polipéptido de IL-2 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, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1,000-veces, o más. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 1-vez. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 2-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 4-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 5-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 6-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 8-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 10-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 30-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 50-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 100-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 300-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 500-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es de aproximadamente 1000-veces. En algunos casos, la afinidad disminuida es más de 1,000-veces.

[0140] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 tiene un reclutamiento reducido de la subunidad IL-2R□ para el complejo IL-2/IL-2R□. En algunos casos, el reclutamiento reducido se compara contra el reclutamiento de la subunidad IL-2R□ por un polipéptido de IL-2 equivalente sin el aminoácido no natural (por ejemplo, un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje). En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2R□ es de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o superior al 99% en relación con un polipéptido de IL-d

equivalente sin la modificación del aminoácido no natural. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2R□ es de aproximadamente 10%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2R□ es de aproximadamente 20%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2R□ es de aproximadamente 40%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 50%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 60%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 70%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 80%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 90%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 99%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es mayor que 99%. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 100%. En algunos casos, el conjugado de IL-2 además tiene un aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα.

[0141] En algunas formas de realización, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1,000-veces, o más en relación con un polipéptido de IL-2 equivalente sin la modificación del aminoácido no natural (por ejemplo, un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje). En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 1-vez. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 2-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 4-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 5-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 6-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 8-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 10-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 30-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 50-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 100-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 300-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 500-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es de aproximadamente 1000-veces. En algunos casos, la disminución en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ es más de 1,000-veces. En

algunos casos, el conjugado de IL-2 además tiene un aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα.

[0142] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 tiene un aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα para el polipéptido de IL-2. En algunos casos, el reclutamiento reducido se compara contra el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα para un polipéptido de IL-2 equivalente sin el aminoácido no natural (por ejemplo, un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje). En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o superior a 99% en relación con un polipéptido de IL-d equivalente sin la modificación del aminoácido no natural. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 10%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 20%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 40%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 50%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 60%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 70%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 80%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 90%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 99%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es mayor que 99%. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 100%. En algunos casos, el conjugado de IL-2 además tiene una disminución en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rβ y/o una subunidad IL-2Rγ.

[0143] En algunas formas de realización, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1,000-veces, o más en relación con un polipéptido de IL-2 equivalente sin la modificación del aminoácido no natural (por ejemplo, un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje). En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 1-vez. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 2-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 4-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 5-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 6-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 8-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 10-veces. En algunos casos, el

aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 30-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 50-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 100-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 300-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 500-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es de aproximadamente 1000-veces. En algunos casos, el aumento en el reclutamiento de la subunidad IL-2Rα es más de 1,000-veces. En algunos casos, el conjugado de IL-2 además tiene una disminución en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rβ y/o la subunidad IL-2Rγ.

[0144] En algunas formas de realización, un polipéptido de IL-2 descripto en la presente tiene una disminución en la potencia de señalización del receptor para IL-2Rβγ. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1000-veces, o más para IL-2Rβγ en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 2-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 5-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 10-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 20-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 30-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 40-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 50-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 100-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 200-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 300-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 400-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 500-veces. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es de aproximadamente 1000-veces.

[0145] En algunos casos, la potencia de señalización del receptor se mide mediante un valor EC50. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es un aumento en EC50. En algunos casos, el aumento en EC50 es de aproximadamente 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1000-veces, o más en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0146] En algunos casos, la potencia de señalización del receptor se mide mediante un valor ED50. En algunos casos, la disminución en la potencia de señalización del receptor es un aumento en ED50. En algunos casos, el aumento en ED50 es de aproximadamente 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1000-veces, o más en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0147] En algunas formas de realización, un polipéptido de IL-2 descripto en la presente tiene una ventana terapéutica prolongada en comparación con la ventana terapéutica de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la ventana terapéutica prolongada se debe a una disminución de la unión entre el polipéptido de IL-2 y el receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ), una disminución en la potencia de señalización del receptor para IL-2Rβγ, una disminución en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para el complejo IL-2/IL-2Rβ, o un aumento en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rα para el polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 no tiene una activación deteriorada del receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ).

[0148] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado exhibe una primera potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2βγ y una segunda potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2αβγ, y en donde la diferencia entre la potencia de señalización del primer receptor y la potencia de señalización del segundo receptor es por lo menos 1-vez. En algunos casos, la diferencia es por lo menos 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 40-veces, 50-veces, 60-veces, 70-veces, 80-veces, 90-veces, 100-veces, 200-veces, 300-veces, 400-veces, 500-veces, 1000-veces, o más. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es menor que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 500-veces, 1000-veces, o menos que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado tiene una potencia de señalización del receptor para un complejo de señalización IL-2βγ menor que la potencia de señalización del segundo receptor para un complejo de señalización IL-2αβγ. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor del polipéptido de IL-2 modificado es por lo menos 1-vez menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor del polipéptido de IL-2 modificado es por lo menos 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 10-veces, 20-veces, 50-veces, 100-veces, 200-veces, o 500-veces menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, la potencia de señalización del primer receptor y la potencia de señalización del segundo receptor son menores que las respectivas potencias del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje, pero la potencia de señalización del primer receptor es menor que la

potencia de señalización del segundo receptor. En algunos casos, la diferencia entre la potencia de señalización del primer receptor y la potencia de señalización del segundo receptor aumenta la ventana terapéutica para el polipéptido de IL-2 modificado.

[0149] En algunos casos, el resto de conjugación deteriora o bloquea la potencia de señalización del receptor de IL-2 con IL-2Rβγ, o reduce el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ para el complejo IL-2/IL-2Rβ.

[0150] En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado con la disminución en potencia de señalización del receptor para IL-2Rβγ es capaz de expandir las células T CD4+ reguladoras (Treg).

[0151] En algunas formas de realización, la proliferación de las células CD4+ Treg mediante el complejo IL-2/IL-2Rαβγ modificado es equivalente o mayor que la de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0152] En algunas formas de realización, el complejo de IL-2/IL-2Rαβγ induce la proliferación de las células CD4+ Treg en una población que es suficiente para modular el curso de una enfermedad en un modelo animal.

[0153] En algunas formas de realización, la presente invención describe un proteína de unión al receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde la potencia de señalización del receptor para un receptor de una interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ) de dicha proteína de unión es menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2), y en donde dicha proteína de unión comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, dicha proteína de unión es un polipéptido de IL-2 modificado o un fragmento funcionalmente activo del mismo, en donde el polipéptido de IL-2 modificado comprende por lo menos un aminoácido no natural.

[0154] En algunas formas de realización, la presente invención describe un proteína de unión al receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para un complejo IL-2/IL-2Rβ mediante dicha proteína de unión es menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2), y en donde dicha proteína de unión comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, dicha proteína de unión es un polipéptido de IL-2 modificado o un fragmento funcionalmente activo del mismo, en donde el polipéptido de IL-2 modificado comprende por lo menos un aminoácido no natural.

[0155] En algunas formas de realización, la presente invención describe un proteína de unión al receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde la afinidad de unión para un receptor de una interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ) de dicha proteína de unión es menor que la de la IL-2 humana de tipo salvaje (hIL-2), y en donde dicha proteína de unión comprende por lo menos un aminoácido no natural. En tales casos, dicha proteína de unión es un polipéptido de IL-2 modificado o un fragmento funcionalmente

activo del mismo, en donde el polipéptido de IL-2 modificado comprende por lo menos un aminoácido no natural.

[0156] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rαβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Rαβγ, en donde el polipéptido de IL-2 modificado tiene una potencia de señalización reducida del receptor hacia IL-2Rβγ, y en donde la potencia de señalización reducida del receptor se compara contra una afinidad de unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rβγ. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al aminoácido no natural.

[0157] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rαβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Rαβγ, en donde el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para un complejo IL-2/IL-2Rβ mediante dicho polipéptido de IL-2 modificado es menor que el de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al aminoácido no natural.

[0158] En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Rαβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Rαβγ, en donde el polipéptido de IL-2 modificado tiene una afinidad de unión reducida hacia IL-2Rβγ, y en donde la afinidad de unión reducida se compara contra una afinidad de unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rβγ. En algunas formas de realización, la presente invención describe un complejo de IL-2/IL-2Raβγ que comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende un aminoácido no natural y una IL-2Raβγ, en donde el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para un complejo IL-2/IL-2Rβ mediante dicho polipéptido de IL-2 modificado es menor que el de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado además comprende un resto de conjugación covalentemente unido al aminoácido no natural.

[0159] En algunas formas de realización, la presente invención describe un activador de células CD4+ Treg que selectivamente expande las células CD4+ Treg en una población de células, en donde dicho activador comprende un polipéptido de IL-2 modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural. En algunos casos, dicho activador expande las células T CD8+ efectoras y/o las células asesinas naturales en menos de 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, o 0,1% en la población de células CD3+ cuando dicho activador está en contacto con dicha población de células CD3+, en relación con la expansión de las células T CD8+ efectoras y/o las células asesinas naturales en la población de células CD3+ en contacto con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, dicha población de células es una población

de células in vivo. En algunos casos, dicha población de células es una población de células in vitro. En algunos casos, dicha población de células es una población de células ex vivo.

[0160] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo K8 que corresponde a la posición 8 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0161] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación residente en H15 que corresponde a la posición 15 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso

molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0162] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo L18 que corresponde a la posición 18 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000

Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0163] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo D19 que corresponde a la posición 19 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del

PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0164] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo M22 que corresponde a la posición 22 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del

PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0165] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo N25 que corresponde a la posición 25 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0166] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo N87 que corresponde a la posición 87 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso

molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0167] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo E99 que corresponde a la posición 99 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000

Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0168] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo N118 que corresponde a la posición 118 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del

PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0169] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo T122 que corresponde a la posición 122 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del

PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0170] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo Q125 que corresponde a la posición 125 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0171] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo S126 que corresponde a la posición 126 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso

molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0172] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo T130 que corresponde a la posición 130 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000

Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0173] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en los residuos D108 y N87 que corresponde a las posiciones 108 y 87 de la SEQ ID NO: 3, respectivamente, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más

grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0174] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo V91 que corresponde a la posición 91 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del

PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

Precursores de conjugados de citocinas

[0175] La presente invención describe precursores de conjugados de citocinas, que comprenden una citocina mutante (tal como IL-2), en donde uno o más aminoácidos han sido mutados a partir del aminoácido de tipo salvaje. Tales precursores a menudo son utilizados con los métodos descriptos en la presente para el tratamiento de enfermedades o trastornos. En algunas formas de realización, un precursor de citocina no está conjugado. Tales mutaciones comprenden diversas adiciones, deleciones, o sustituciones. En algunas formas de realización, la mutación comprende una sustitución por un aminoácido natural diferente. En algunos casos, la citocina mutante comprende una mutación en las posiciones de aminoácidos P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132, donde la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a la SEQ ID NO: 3. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, y E99. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, y E99. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, y N118. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, y Y30. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre E14, H15, L17, y L18. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10. En algunos casos, la posición del aminoácido se selecciona entre D19, M22, N25, y N87. En algunos casos, la posición del aminoácido está en K8. En algunos casos, la posición del aminoácido está en H15. En algunos casos, la posición del aminoácido está en L18. En algunos casos, la posición del aminoácido está en D19. En algunos casos, la posición del aminoácido está en M22. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N25. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N87. En algunos casos, la posición del aminoácido está en E99. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N118. En algunos casos, la posición del aminoácido está en T122. En algunos casos, la posición del aminoácido está en Q125. En algunos casos,

la posición del aminoácido está en S126. En algunos casos, la posición del aminoácido está en T130. En algunos casos, la posición del aminoácido está en N87 y D108. En algunos casos, la posición del aminoácido está en V90. En algunos casos, la posición del aminoácido está en D108. En algunas formas de realización, un mutante de citocina comprende un resto de conjugación, en donde el resto de conjugación está unido a un sitio mutado en la citocina mutante.

[0176] Los mutantes de citocina descriptos en la presente a menudo comprenden una o más mutaciones de aminoácidos naturales. En algunas formas de realización, un mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3, y por lo menos una mutación. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15K. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15C. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15A. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15I. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15L. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15Y. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15W. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15N. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15R. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15D. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15Q. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15G. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15H. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15M. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15F. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15P. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15S. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15T. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación H15V.

[0177] Los mutantes de citocina descriptos en la presente a menudo comprenden una o más mutaciones de aminoácidos naturales. En algunas formas de realización, un mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3, y por lo menos una mutación. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87K. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87C. En algunas formas de

realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87A. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87I. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87L. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87Y. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87W. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87N. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87R. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87D. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87Q. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87G. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87H. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87M. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87F. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87P. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87S. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87T. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación N87V.

[0178] Los mutantes de citocina descriptos en la presente a menudo comprenden una o más mutaciones de aminoácidos naturales. En algunas formas de realización, un mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3, y por lo menos una mutación. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125K. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125C. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125A. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125I. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125L. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125Y. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125W. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125N. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125R. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125D. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125Q. En algunas formas de realización, el

mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125G. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125H. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125M. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125F. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125P. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125S. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125T. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación Q125V.

[0179] Los mutantes de citocina descriptos en la presente a menudo comprenden una o más mutaciones de aminoácidos naturales. En algunas formas de realización, un mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3, y por lo menos una mutación. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18K. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18C. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18A. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18I. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18L. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18Y. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18W. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18N. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18R. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18D. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18Q. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18G. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18H. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18M. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18F. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18P. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18S. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18T. En algunas formas de realización, el mutante de citocina comprende la SEQ ID NO: 3 y una mutación L18V.

Fusiones con proteínas o péptidos

[0180] En algunas formas de realización, un conjugado de citocina descripto en la presente comprende una citocina (por ejemplo, IL-2, u otra citocina) que se fusiona con un péptido o proteína (fusión). En algunas formas de realización, el péptido o proteína es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina descripto en la presente comprende una citocina (por ejemplo, IL-2, u otra citocina) que se fusiona con un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunas formas de realización, una citocina descripta en la presente invención se fusiona con múltiples proteínas o péptidos. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina comprende una fusión de citocina con una proteína o péptido, y por lo menos un resto de conjugación. En algunos casos, un anticuerpo o los fragmentos de unión del mismo comprenden un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab)'3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En algunos casos, estas proteínas de fusión se generan directamente mediante traducción. En algunas formas de realización, las fusiones se generan usando un método químico u otro método de ligadura enzimática. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina comprende un péptido o proteína fusionada unida por un enlazador. En algunas formas de realización, el enlazador es un péptido. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina comprende una fusión de péptido o proteína N-terminal. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina comprende una fusión de péptido o proteína C-terminal. En algunos casos, la citoquina fusionada al péptido o proteína además se conjuga con uno o más restos de conjugación descriptos a continuación.

[0181] En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con un scFv, bis-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, o sdAb. En algunos casos, la fusión comprende un scFv. En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con bis-scFv. En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con $(scFv)_2$. En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con dsFv. En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con sdAb. En algunos casos, la citocina fusionada con el scFv, bis-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, o sdAb además se conjuga con uno o más restos de conjugación descriptos a continuación.

[0182] En algunos casos, el conjugado de citocina comprende una fusión con una porción Fc de un anticuerpo, por ejemplo, de IgG, IgA, IgM, IgE, o IgD. En algunos casos, el conjugado de citocina

comprende una fusión con una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4). En algunos casos, la citocina fusionada con el porción Fc además se conjuga con uno o más restos de conjugación descriptos a continuación.

[0183] En algunos casos, un polipéptido citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se fusiona con un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, el polipéptido citocina se fusiona con un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab')3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En casos adicionales, el polipéptido citocina se fusiona con una porción Fc de un anticuerpo. En casos adicionales, el polipéptido citocina se fusiona con una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4). En algunos casos, la citocina fusionada con el anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo además se conjuga con uno o más restos de conjugación descriptos a continuación.

[0184] En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se fusiona con un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se fusiona con un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab')3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se fusiona con una porción Fc de un anticuerpo. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se fusiona con una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4). En algunos casos, el polipéptido de IL-2 fusionado al anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo además se conjuga con uno o más restos de conjugación descriptos a continuación.

Aminoácidos naturales y no naturales

[0185] En algunas formas de realización, un residuo de aminoácido descripto en la presente (por ejemplo, dentro de una citocina tal como IL-2) se muta a lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina o tirosina antes de unirse 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 puede unirse a un resto de conjugación descripto en la presente. 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 algunas formas de realización, un aminoácido no natural no se conjuga con un resto de conjugación. En algunas formas de realización, una citocina descripta en la presente comprende un aminoácido no natural, en donde la citocina se conjuga a la proteína, en donde el punto de unión no es el aminoácido no natural.

[0186] En algunas formas de realización, un residuo de aminoácido descripto en la presente (por ejemplo, dentro de una citocina tal como IL-2) se muta a un aminoácido no natural antes de unirse a un resto de conjugación. En algunos casos, la mutación a un aminoácido no natural previene o minimiza una respuesta de autoantígeno del sistema inmunológico. De acuerdo con la presente, el término "aminoácido no natural" o “aminoácido no canónico” hace referencia a un aminoácido distinto de los 20 aminoácidos que se encuentran naturalmente en las proteínas. 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, o-azido-L-fenilalanina, m-azido-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; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 90 en la Figura 3C), un análogo no natural de un aminoácido tirosina; un análogo no natural de un aminoácido glutamina; un análogo no natural de un aminoácido fenilalanina; un análogo no natural de un aminoácido serina; un análogo no natural de un aminoácido treonina; aminoácido sustituido con 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 amino, o una combinación de los mismos; un aminoácido con un reticulante fotoactivable; un aminoácido marcado con espín; un aminoácido fluorescente; un aminoácido de unión a metales; un aminoácido que contiene metal; un aminoácido radiactivo; un aminoácido fotoenjaulado y/o fotoisomerizable; un aminoácido que contiene biotina o análogo de biotina; un aminoácido que contiene ceto; 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 con actividad redox; un ácido que contiene α-hidroxi; un amino tioácido; 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 marcado selectivo al 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 por Cu (I) o "sin cobre", la ligadura de Staudinger, la reacción de Diels-Alder (IEDDA) de demanda inversa de electrones, la química de "foto-clic" 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 se reticula, tras la irradiación con, por ejemplo, UV.

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

[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, o-azidometil-L-fenilalanina, m-azidometil-L-fenilalanina, p-azidometil-L-fenilalanina (pAMF), p-yodo-L-fenilalanina, O-metil-L-tirosina, p-metoxifenilalanina, p-propargiloxifenilalanina, o-propargil-fenilalanina, m-propargil-fenilalanina, 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, benzoilo o azida.

[0195] En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina que contiene benzofenona, cetona, yoduro, metoxi, acetilo, benzoilo 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 adición 1,2. En algunos casos, los grupos aceptores de Michael comprenden alquenos o alquinos deficientes en electrones. En algunos casos, los grupos aceptores de Michael incluyen, entre otros, alfa, beta insaturados: cetonas, aldehídos, sulfóxidos, sulfonas, nitrilos, iminas o aromáticos.

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

[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 comprende 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 de N épsilon es reemplazado por un átomo de oxígeno.

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

[0206] En algunos casos, el aminoácido no natural es un aminoácido que comprende una cadena lateral, en donde el sexto átomo de 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 de la posición alfa comprende un grupo carbonilo, y el quinto átomo de 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 de 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 comprende 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 la cadena lateral es carbamilado. En algunos casos, el aminoácido no natural es un derivado de lisina, en donde el nitrógeno de la cadena lateral es acilado. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2-amino-6-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}hexanoico. En algunos casos, el aminoácido no natural es ácido 2-amino-6-{[(terc-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-(tiazolidina-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-propionil lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6-butiril lisina, 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-((espiro[2.3]hex-1-en-5-ilmetoxi)carbonil)lisina. En algunos casos, el aminoácido no natural es N6-(((4-(1-(trifluorometil)ciclоprop-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 cysteinil lisina. 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 a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un codón de parada ámbar, ópalo u ocre reutilizado.

[0218] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un codón de 4 bases.

[0219] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un codón de sentido raro reutilizado.

[0220] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un codón sintético que comprende un ácido nucleico no natural. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina mediante un par de sintetasa/ARNt modificado ortogonal. Tales pares ortogonales comprenden una sintetasa no natural que es capaz de cargar el ARNt no natural con el aminoácido no natural, minimizando a la vez la carga de a) otros aminoácidos endógenos en el ARNt no natural y b) aminoácidos no naturales sobre otros ARNts endógenos. Tales pares ortogonales comprenden ARNts capaces de ser cargados por la sintetasa no natural, evitando a la vez ser cargados con a) otros aminoácidos endógenos mediante sintetasas endógenas. En algunas formas de realización, tales pares son identificados a partir de varios organismos, como bacterias, levaduras, arqueas o fuentes humanas. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal comprende componentes de un único organismo. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal comprende componentes de dos organismos distintos. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal que comprende componentes que antes de la modificación, promueven la traducción de dos aminoácidos distintos. 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 sintetasa de ácido aspártico 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 sintetasa de ácido glutámico 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 leucina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una isoleucina 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 ARNt ortogonal es un ARNt de alanina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de arginina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de asparagina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de ácido aspártico modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de cisteína modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de glutamina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de ácido glutámico modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de histidina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de leucina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de isoleucina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de lisina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de metionina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de fenilalanina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de prolina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de serina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal

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

[0221] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par de aminoacilo (aaRS o RS)-ARNt sintetasa-ARNt . Los ejemplos de pares aaRS-ARNt incluyen, entre otros, los pares *Methanococcus jannaschii* (*Mj-Tyr*) aaRS/ARNt, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus* $ARNt_{CUA}$, *E. coli* LeuRS (*Ec-Leu*)/*B. stearothermophilus* $ARNt_{CUA}$, y pirrolisilo-ARNt. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par *Mj-Tyr*RS/ARNt. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par *Mj-Tyr*RS/ARNt incluyen, entre otros, 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.

[0222] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par *Ec-Tyr*/$ARNt_{CUA}$ o *Ec-Leu*/$ARNt_{CUA}$. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par *Ec-Tyr*/$ARNt_{CUA}$ o *Ec-Leu*/$ARNt_{CUA}$ incluyen, entre otros, derivados de fenilalanina que contienen los sustituyentes 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.

[0223] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par pirrolisilo-ARNt. En algunos casos, el PyIRS se obtiene de una arqueobacteria, por ejemplo, de una arqueobacteria metanogénica. En algunos casos, el PylRS se obtiene de *Methanosarcina barkeri*, *Methanosarcina mazei*, o *Methanosarcina acetivorans*. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par pirrolisilo-ARNt incluyen, entre otros, 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-enecarboxamido)lisina. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente se pueden preparar mediante el uso de *M. mazei* Pyl ARNt que se carga selectivamente con un aminoácido no natural tal como *N*6-(2-azidoetoxi)-carbonil-L-lisina (AzK) mediante la pirrolisil-ARNt sintetasa de M. barkeri (*Mb* PylRS). Los expertos en la técnica conocen otros métodos, tal como aquellos divulgados en Zhang et al., Nature 2017, 551(7682): 644-647.

[0224] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en una citocina descripta en la presente (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante una sintetasa divulgada en US 9,988,619 y US 9,938,516. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante tales sintetasas incluyen para-metilazido-L-fenilalanina, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo aminoácidos no naturales, y otros. En algunas formas de realización, tales UAAs comprenden piridilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofenilo u otro heterociclo. Tales aminoácidos comprenden en algunas formas de realización azidas, tetrazinas u otro grupo químico capaz de conjugarse con un compañero de acoplamiento, como un resto soluble en agua. En algunas formas de realización, tales sintetasas se expresan y usan para incorporar UAAs en citocinas in-vivo. En algunas formas de realización, tales sintetasas se usan para incorporar UAAs en citocinas utilizando un sistema de traducción sin células.

[0225] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en una citocina descripta en la presente (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante una sintetasa natural. En algunas formas de realización, un aminoácido no natural se incorpora en una citocina mediante un organismo que es auxotrófico para uno o más aminoácidos. 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 del mismo. En algunas formas de realización, el aminoácido no natural es selenometionina, o un derivado del mismo. En algunas formas de realización, el aminoácido no natural es un aminoácido aromático, en donde el aminoácido aromático comprende un haluro de arilo, como un yoduro. En ciertas formas de realización, el aminoácido no natural es estructuralmente similar al aminoácido auxotrófico.

[0226] En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un aminoácido no natural ilustrado en la Figura 1.

[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 descripto en Wan, et al., "Pyrrolysyl-tRNA synthetase: an ordinary enzyme but an outstanding genetic code expansion tool," Biochim Biophys Acta 1844(6): 1059-4070 (2014). En algunos casos, el aminoácido no natural comprende un aminoácido no natural ilustrado en la Figura 2 (por ejemplo, Figura 2A y Figura 2B).

[0228] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural comprende un aminoácido no natural ilustrado en la Figura 3A - Figura 3D (adoptado de la Tabla 1 de Dumas *et al*., *Chemical Science* 2015, **6**, 50-69).

[0229] En algunas formas de realización, un aminoácido no natural incorporado en una citocina descripta en la presente (por ejemplo, el polipéptido IL) está descripto en US 9,840,493; US 9,682,934; US 2017/0260137; US 9,938,516; o US 2018/0086734. Los ejemplos de UAAs 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 UAAs comprenden piridilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiofenilo u otro heterociclo. Tales aminoácidos comprenden en algunas formas de realización azidas, tetrazinas u otro grupo químico capaz de conjugarse con un compañero de acoplamiento, 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 C_1-C_{10}. 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 alquilo más corta) de una cadena lateral de aminoácido mediante una cadena alquilo. En algunas formas de realización, un UAA comprende una tetrazina unida al nitrógeno terminal de una cadena lateral de aminoácido mediante una cadena 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 sus derivados. En algunas formas de realización, tales UAAs se incorporan en las citocinas in-vivo. En algunas formas de realización, tales UAAs se incorporan en las citocinas en un sistema sin células.

Restos de conjugación

[0230] En ciertas formas de realización, se describen en la presente restos de conjugación que se unen a una o más citocinas (por ejemplo, interleucinas, IFNs, o TNFs) descriptas *supra*. En algunos casos, el resto de conjugación es una molécula que perturba la interacción de una citocina con su receptor. En algunos casos, el resto de conjugación es cualquier molécula que cuando se une a la citocina, permite que el conjugado de citocina module una respuesta inmune. En algunos casos, el resto de conjugación se une a la citocina a través de un enlace covalente. En algunos casos, una citocina descripta en la presente invención se une a un resto de conjugación con un grupo triazol. En algunos casos, una citocina descripta en la presente invención 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 tal como un agonista de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, o TLR9; o un ligando sintético tal como Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, Poly I:C, poly A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, o Flagellin). En algunos casos, el resto de conjugación aumenta la vida media sérica, y/o mejora la estabilidad. En algunos casos, el resto de conjugación reduce la interacción de la citocina con uno o más dominios o subunidades de receptores de citocina. En casos adicionales, el resto de conjugación bloquea la interacción de la citocina con uno o más dominios o subunidades de citocina con su o sus receptores cognatos. En algunas formas de realización, los conjugados de citocina descriptos en la presente comprenden múltiples restos de conjugación. En algunas formas de realización, un resto de conjugación se une a un aminoácido no natural o natural en el péptido citocina. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina comprende un resto de conjugación unido a un aminoácido natural. En algunas formas de realización, un conjugado de citocina se une a un aminoácido no natural en el péptido citocina. En algunas formas de realización, un resto de conjugación se une al aminoácido N o C terminal del péptido citocina. La presente invención divulga varios sitios de combinación, por ejemplo, un primer resto de conjugación se une a un aminoácido no natural o natural en el péptido citocina, y un segundo resto de conjugación se une al aminoácido N o C terminal del péptido citocina. En algunas formas de realización, un único resto de conjugación se une a múltiples residuos del péptido citocina (por ejemplo, una abrazadera). En algunas formas de realización, un resto de conjugación se une a los aminoácidos N y C terminales del péptido citocina.

Polímeros solubles en agua

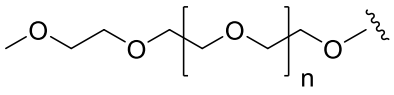
[0231] En algunas formas de realización, un resto de conjugación descripto en la presente es un polímero soluble en agua. En algunos casos, el polímero soluble en agua es no peptídico, no tóxico, y biocompatible. De acuerdo con la presente, una sustancia se considera biocompatible si los efectos beneficiosos asociados con el uso de la sustancia sola o con otra sustancia (por ejemplo, un agente activo como un resto de citocina) en relación con los tejidos vivos (por ejemplo, la administración a un paciente) superan cualquier efecto perjudicial evaluado por un médico tratante, por ejemplo, un médico clínico, un toxicólogo o un especialista en desarrollo clínico. En algunos casos, un polímero soluble en agua es además no inmunogénico. En algunos casos, una sustancia se considera no inmunogénica si el uso previsto de la sustancia in vivo no produce una respuesta inmune no deseada (por ejemplo, la formación de anticuerpos) o, si se produce una respuesta inmune, que dicha respuesta es no se considere

clínicamente significativa o importante según la evaluación de un médico tratante, por ejemplo, un médico clínico, un toxicólogo o un especialista en desarrollo clínico.

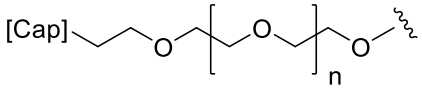
[0232] En algunos casos, el polímero soluble en agua se caracteriza porque tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 300 terminales. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, entre otros, poli(alquilen glicoles) tales como polietilen glicol ("PEG"), poli(propilen glicol) ("PPG"), copolímeros de etilen glicol y propilen glicol y similares, poliol (poli) etoxilado, alcohol (poli) olefínico, (poli)vinil pirrolidona, (poli)hidroxialquilmetacrilamida, (poli)hidroxialquilmetacrilato, (poli)sacáridos, (poli) α-hidroxi ácido, alcohol (poli) vinílico (PVA), poliacrilamida (PAAm), (poli) N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (PHPMA), polidimetilacrilamida (PDAAm), polifosfaceno, polioxazolinas ("POZ") (descriptas en WO 2008/106186), (poli) N-acriloilmorfolina, y combinaciones de cualquiera de los precedentes.

[0233] En algunos casos, el polímero soluble en agua no se limita a una estructura en particular. En algunos casos, el polímero soluble en agua es lineal (por ejemplo, un polímero con terminalmente protegido, por ejemplo, alcoxi PEG o un PEG bifuncional), ramificado o de múltiples brazos (por ejemplo, un PEG bifurcado o PEG unido a un núcleo de poliol), de arquitectura dendrítica (o en estrella), cada uno con o sin uno o más enlaces degradables. Por otra parte, la estructura interna del polímero soluble en agua puede organizarse en cualquier número de patrones de repetición diferentes y puede seleccionarse del grupo que consiste en homopolímero, copolímero alternado, copolímero aleatorio, copolímero de bloque, tripolímero alterno, tripolímero aleatorio y tripolímero de bloque.

[0234] En algunos casos, el polímero soluble en agua está representado por una longitud de unidades poliméricas repetidas, por ejemplo, un número n de unidades polietilen glicol. En algunos casos, el polímero soluble en agua tiene la estructura:



, en donde la línea ondulada indica la unión a un enlazador, grupo reactivo, o aminoácido no natural, y n es 1-5000. En algunos casos, el polímero soluble en agua tiene la estructura:



, en donde la línea ondulada indica la unión a un enlazador, grupo reactivo, o aminoácido no natural, "Cap" indica un grupo protector (por ejemplo, tal como $–OCH_3$, -O(alquilo C_1-C_6), -SMe, -S(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_1-C_6), -CON(alquilo C_1-C_6)$_2$, $-NH_2$, -SH, o OH) y n es 1-5000. En algunas formas de realización, n es 100-2000, 200-1000, 300-750, 400-600, 450-550, 400-2000, 750-3000, o 100-750. En algunas formas de realización, n es aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o aproximadamente 1000. En algunas formas de realización, n es por lo menos 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o

por lo menos 1000. En algunas formas de realización, n es no más de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o no más de 1000. En algunas formas de realización, n se representa como la longitud promedio del polímero soluble en agua.

[0235] En algunas formas de realización, el peso molecular promedio en peso del polímero soluble en agua en el conjugado de IL-2 oscila entre aproximadamente 100 Daltons y aproximadamente 150,000 Daltons. Los ejemplos de rangos incluyen, por ejemplo, pesos moleculares promedio en peso en el rango de entre más de 5,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 90,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre más de 10,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 53,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 25,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 29,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 35,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, y en el rango de entre aproximadamente 40,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons.

[0236] Los ejemplos de pesos moleculares promedio en peso para el polímero soluble en agua 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, y aproximadamente 75,000 Daltons. La versiones ramificadas del polímero soluble en agua (por ejemplo, un polímero soluble en agua ramificado de 40,000 Dalton compuesto de dos polímeros de 20,000 Dalton) con un peso molecular

total de cualquiera de los precedentes también puede usarse. En una o más formas de realización, el conjugado no tendrá restos de PEG unidos, ya sea directa o indirectamente, con un peso molecular promedio en peso de menos de aproximadamente 6,000 Daltons.

[0237] Los PEGs por lo general comprenden cierto número de monómeros (OCH_2CH_2) [o monómeros (CH_2CH_2O), según como el PEG está definido]. De acuerdo con la presente, el número de unidades repetidas se identifica con el subíndice "n" en "$(OCH_2CH_2)_n$." Por lo tanto, el valor de (n) típicamente cae dentro de uno o más de los siguientes rangos: entre 2 y aproximadamente 3400, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2300, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 2270, entre aproximadamente 136 y aproximadamente 2050, entre aproximadamente 225 y aproximadamente 1930, entre aproximadamente 450 y aproximadamente 1930, entre aproximadamente 1200 y aproximadamente 1930, entre aproximadamente 568 y aproximadamente 2727, entre aproximadamente 660 y aproximadamente 2730, entre aproximadamente 795 y aproximadamente 2730, entre aproximadamente 795 y aproximadamente 2730, entre aproximadamente 909 y aproximadamente 2730, y entre aproximadamente 1,200 y aproximadamente 1,900. Para cualquier polímero dado del cual se conoce el peso molecular, es posible determinar el número de unidades repetidas (es decir, "n") dividiendo el peso molecular promedio total en peso del polímero por el peso molecular del monómero repetido.

[0238] En algunos casos, el polímero soluble en agua es un polímero protegido terminalmente, es decir, un polímero que tiene por lo menos un extremo protegido 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 denominado mPEG), que es una forma lineal de PEG en donde un extremo del polímero es un grupo metoxi (—OCH_3), mientras que el otro es un grupo hidroxilo u otro grupo funcional que opcionalmente puede ser químicamente modificado.

[0239] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados 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 metoxi PEG. 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 promedio de entre aproximadamente 100 Daltons y aproximadamente 150,000 Daltons. Los ejemplos de rangos incluyen, por ejemplo, pesos moleculares promedio en peso en el rango de entre más de 5,000 Daltons y aproximadamente 100,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 6,000 Daltons y aproximadamente 90,000 Daltons, en el rango de entre

aproximadamente 10,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre más de 10,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 20,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 53,000 Daltons y aproximadamente 85,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 25,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 29,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, en el rango de entre aproximadamente 35,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons, y en el rango de entre aproximadamente 40,000 Daltons y aproximadamente 120,000 Daltons. Los ejemplos de pesos moleculares promedio en peso 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 promedio conforme lo descripto anteriormente. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio conforme lo descripto anteriormente. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular definido ± 10%, o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención los conjugados de IL-2 que comprenden un grupo PEG 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.

[0240] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular promedio de

entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 60,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo PEG lineal o ramificado que tiene un peso molecular promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio 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.

[0241] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 60,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio de aproximadamente 5,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 20,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 60,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo metoxi PEG lineal que tiene un peso molecular definido ± 10%, o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, caen dentro del alcance de la presente invención los conjugados de IL-2 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.

[0242] En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 5,000 Daltons y aproximadamente 60,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio 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 promedio de aproximadamente 5,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 20,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 60,000 Daltons. En algunas formas de realización, el grupo PEG que comprende los conjugados de IL-2 divulgados en la presente es un grupo metoxi PEG ramificado que tiene un peso molecular definido ± 10%, o 15% o 20% o 25%. Por ejemplo, caen dentro del alcance de la presente

invención los conjugados de IL-2 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.

[0243] En algunas formas de realización, los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, entre otros, PEG discreto lineal o ramificado (dPEG) de Quanta Biodesign, Ltd; los PEGs lineales, ramificados, o bifurcados de Nektar Therapeutics; y los derivados de PEG en Y de JenKem Technology.

[0244] En algunas formas de realización, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un polímero soluble en agua seleccionado entre poli(alquilen glicoles) tales como polietilen glicol ("PEG"), poli(propilen glicol) ("PPG"), copolímeros de etilen glicol y propilen glicol y similares, poliol (poli) etoxilado, alcohol (poli) olefínico, (poli)vinil pirrolidona, (poli)hidroxialquilmetacrilamida, (poli)hidroxialquilmetacrilato, (poli)sacáridos, (poli) α-hidroxi ácido, alcohol (poli) vinílico (PVA), poliacrilamida (PAAm), polidimetilacrilamida (PDAAm), (poli) N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (PHPMA), polifosfaceno, polioxazolinas ("POZ"), (poli) N-acriloilmorfolina, y una combinación de los mismos. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga un PEG (por ejemplo, PEG-ilado). En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a PPG. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a POZ. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a PVP.

[0245] En algunas formas de realización, la presente invención describe un polipéptido de IL-2 conjugado a un polímero soluble en agua seleccionado entre poli(alquilen glicoles) tales como polietilen glicol ("PEG"), poli(propilen glicol) ("PPG"), copolímeros de etilen glicol y propilen glicol y similares, poliol (poli) etoxilado, alcohol (poli) olefínico, (poli)vinil pirrolidona, (poli)hidroxialquilmetacrilamida, (poli)hidroxialquilmetacrilato, (poli)sacáridos, (poli) α-hidroxi ácido, alcohol (poli) vinílico (PVA), poliacrilamida (PAAm), polidimetilacrilamida (PDAAm), (poli) N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (PHPMA), polifosfaceno, polioxazolinas ("POZ"), (poli) N-acriloilmorfolina, y una combinación de los mismos. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga un PEG (por ejemplo, PEG-ilado). En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a PPG. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a POZ. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a PVP.

[0246] En algunos casos, un polímero soluble en agua comprende un poliglicerol (PG). En algunos casos, el poliglicerol es un PG hiperramificado (HPG) (por ejemplo, según lo descripto por Imran, et al. "Influence of architecture of high molecular weight linear and branched polyglycerols on their biocompatibility and biodistribution," *Biomaterials* **33**:9135–9147 (2012)). En otros casos, el poliglicerol es un PG lineal (LPG). En casos adicionales, el poliglicerol es un PG semifuncional, un PG hiperramificado en bloque lineal (por ejemplo, según lo descripto por Wurm et. Al., "Squaric acid mediated synthesis and biological activity of a library of linear and hyperbranched poly(glycerol)−protein conjugates," *Biomacromolecules* **13**:1161–1171 (2012)), o un PG funcional de

cadena lineal (por ejemplo, según lo descripto por Li, et. al., “Synthesis of linear polyether polyol derivatives as new materials for bioconjugation,” *Bioconjugate Chem*. **20**:780–789 (2009).

[0247] En algunos casos, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un PG, por ejemplo, un HPG, un LPG, un PG semifuncional, un PG hiperramificado en bloque lineal, o un PG funcional de cadena lateral. En algunos casos, la citocina es un polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un PG, un PG semifuncional, un PG hiperramificado en bloque lineal.

[0248] En algunas formas de realización, un polímero soluble en agua es un PEG sintético degradable alternativo. Los ejemplos de PEGs sintéticos degradables alternativos incluyen, entre otros, poli[oligo(etilen glicol)metil metacrilato] (POEGMA); derivados de PEG de esqueleto modificado generados por polimerización de telequélicos, o macromonómeros basados en PEG difuncionalizados en los extremos; derivados de PEG que comprenden comonómeros que comprenden un enlace degradable tal como poli[(óxido de etileno)-co-(óxido de metileno etileno)][P(EO-*co*-MEO)], acetales de ceteno cíclicos tales como 5,6-benzo-2-metilen-1,3-dioxepan (BMDO), 2-metilen-1,3- dioxepan (MDO), y 2-metilen-4-fenil-1,3-dioxolano (MPDL) copolimerizados con OEGMA; o poli-(ε-caprolactona)-injerto-(poli)óxido de etileno (PCL-g-PEO).

[0249] En algunos casos, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un PEG sintético degradable alternativo, tal como por ejemplo, POEGM; derivados de PEG de estructura modificada generados por polimerización de telequélicos, o macromonómeros basados en PEG difuncionalizados en los extremos; P(EO-*co*-MEO); acetales de ceteno cíclicos tales como BMDO, MDO, y MPDL copolimerizados con OEGMA; o PCL-g-PEO. En algunos casos, la citocina es un polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un PEG sintético degradable alternativo, tal como por ejemplo, POEGM; derivados de PEG de estructura modificada generados por polimerización de telequélicos, o macromonómeros basados en PEG difuncionalizados en los extremos; P(EO-*co*-MEO); acetales de ceteno cíclicos tales como BMDO, MDO, y MPDL copolimerizados con OEGMA; o PCL-g-PEO.

[0250] En algunas formas de realización, un polímero soluble en agua comprende poli (zwitteriones). Los ejemplos de poli(zwitteriones) incluyen, entre otros, poli(sulfobetaína metacrilato) (PSBMA), poli(carboxibetaína metacrilato) (PCBMA), y poli(2-metacriloiloxietil fosforilcolina) (PMPC). En algunos casos, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un poli(zwitterión) tal como PSBMA, PCBMA, o PMPC. En algunos casos, la citocina es un polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un poli(zwitterión) tal como PSBMA, PCBMA, o PMPC.

[0251] En algunas formas de realización, un polímero soluble en agua comprende un policarbonato. Los ejemplos de policarbonatos incluyen, entre otros, pentafluorofenil 5-metil-2-oxo-1,3-dioxano-5-carboxilato (MTC-OC_6F_5). En algunos casos, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un policarbonato tal como MTC-OC_6F_5. En algunos casos, la citocina es un polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un policarbonato tal como MTC-OC_6F_5.

[0252] En algunas formas de realización, un polímero soluble en agua comprende híbrido polimérico, como por ejemplo, un híbrido polimérico de policarbonato/PEG, un conjugado de péptido/proteína-polímero, o un polímero derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico (por ejemplo, un polímero PEG derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico). En algunos casos, la presente invención describe una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) conjugada a un híbrido polimérico tal como un policarbonato/PEG híbrido polimérico, un conjugado de péptido/proteína-polímero, o un polímero derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico (por ejemplo, un polímero PEG derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico). En algunos casos, la citocina es un polipéptido de IL-2. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un híbrido polimérico tal como un policarbonato/PEG híbrido polimérico, un conjugado de péptido/proteína-polímero, o un polímero derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico (por ejemplo, un polímero PEG derivatizado que contiene hidroxilo y/o zwitteriónico).

[0253] En algunos casos, un polímero soluble en agua comprende un polisacárido. Los ejemplos de polisacáridos incluyen, entre otros, dextrano, ácido polisálico (PSA), ácido hialurónico (HA), amilosa, heparina, heparán sulfato (HS), dextrina o hidroxietil-almidón (HES). En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un polisacárido. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a dextrano. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a PSA. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a HA. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a amilosa. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a heparina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a HS. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a dextrina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a HES.

[0254] En algunos casos, un polímero soluble en agua comprende un glicano. Los ejemplos de clases de glicanos incluyen glicanos ligados a N, glicanos ligados a O, glicolípidos, O-GlcNAc y glicosaminoglicanos. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un glicano. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a glicanos ligados a *N*. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a glicanos ligados a *O*. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a glicolípidos. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a O-GlcNAc. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a glicosaminoglicanos.

[0255] En algunas formas de realización, un polímero soluble en agua comprende un polímero de polioxazolina. Un polímero de polioxazolina es un polímero sintético lineal, y como el PEG, comprende una baja polidispersidad. En algunos casos, un polímero de polioxazolina es un polímero de polioxazolina polidisperso, caracterizado por un peso molecular promedio. En algunos casos, el peso molecular promedio de un polímero de polioxazolina incluye, por ejemplo, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 100,000, 200,000, 300,000, 400,000, o 500,000 Da. En algunos casos, un polímero de polioxazolina comprende poli(2-metil 2-oxazolina) (PMOZ), poli(2-etil 2-oxazolina) (PEOZ), o poli(2-propil 2-oxazolina) (PPOZ). En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un polímero de polioxazolina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un polímero de polioxazolina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a PMOZ. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a PEOZ. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a PPOZ.

[0256] En algunos casos, un polímero soluble en agua comprende un polímero de ácido poliacrílico. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un polímero de ácido poliacrílico. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un polímero de ácido poliacrílico.

[0257] En algunos casos, un polímero soluble en agua comprende poliamina. La poliamina es un polímero orgánico que comprende dos o más grupos amino primarios. En algunas formas de realización, una poliamina incluye una poliamina ramificada, una poliamina lineal o una poliamina cíclica. En algunos casos, una poliamina es una poliamina lineal de bajo peso molecular. Los ejemplos de poliaminas incluyen putrescina, cadaverina, espermidina, espermina, etilendiamina, 1,3-diaminopropano, hexametilendiamina, tetraetilmetilendiamina y piperazina. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a una poliamina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga una poliamina. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga una putrescina, cadaverina, espermidina, espermina, etilendiamina, 1,3-diaminopropano, hexametilendiamina, tetraetilmetilendiamina o piperazina.

[0258] En algunos casos, un polímero soluble en agua está descripto en las Patentes Estadounidenses Números 7,744,861, 8,273,833, y 7,803,777. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un enlazador descripto en la Patente Estadounidense Número 7,744,861, 8,273,833, o 7,803,777. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un enlazador descripto en la Patente Estadounidense Número 7,744,861, 8,273,833, o 7,803,777.

Lípidos

[0259] En algunas formas de realización, un resto de conjugación descripto en la presente es un lípido. En algunos casos, el lípido es un ácido graso. En algunos casos, el ácido graso es un ácido graso saturado. En otros casos, el ácido graso es un ácido graso insaturado. Los ejemplos de ácidos grasos incluyen, entre otros, ácidos grasos que comprenden entre aproximadamente 6 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 22 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18 átomos de carbono, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 22 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20 átomos de carbono, o entre aproximadamente 12 y aproximadamente 18 átomos de carbono. En algunos casos, el lípido se une a una o más proteínas séricas, por medio de lo cual se incrementa la estabilidad sérica y/o la vida media sérica.

[0260] En algunas formas de realización, el lípido se conjuga a IL-2. En algunos casos, el lípido es un ácido graso, por ejemplo, un ácido graso saturado o un ácido graso insaturado. En algunos casos, el ácido graso oscila entre aproximadamente 6 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 22 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18 átomos de carbono, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 26 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 22 átomos de carbono, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20 átomos de carbono, o entre aproximadamente 12 y aproximadamente 18 átomos de carbono. En algunos casos, el ácido graso comprende aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o 26 átomos de carbono de longitud. En algunos casos, el ácido graso comprende ácido caproico (ácido hexanoico), ácido enántico (ácido heptanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido pelargónico (ácido nonanoico), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido undecílico (ácido undecanoico), ácido láurico (ácido dodecanoico), ácido tridecílico (ácido tridecanoico), ácido mirístico (ácido tetradecanoico), ácido pentadecílico (ácido pentadecanoico), ácido palmítico (ácido hexadecanoico), ácido margárico (ácido heptadecanoico), ácido esteárico (ácido octadecanoico), ácido nonadecílico (ácido nonadecanoico), ácido araquídico (ácido eicosanoico), ácido heneicosílico (ácido heneicosanoico), ácido behénico (ácido docosanoico), ácido tricosílico (ácido tricosanoico), ácido lignocérico (ácido tetracosanoico), ácido pentacosílico (ácido pentacosanoico) o ácido cerótico (ácido hexacosanoico).

[0261] En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 lípido mejora la estabilidad sérica y/o vida media sérica.

Proteínas

[0262] En algunas formas de realización, un resto de conjugación descripto en la presente es una proteína o un fragmento de unión de la misma. Los ejemplos de las proteínas incluyen albúmina, transferrina o transtiretina. En algunos casos, la proteína o un fragmento de unión de la misma comprende un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, un conjugado de citocina comprende una proteína o un fragmento de unión de la misma. En algunos casos, un conjugado de IL-2 que comprende una proteína o un fragmento de unión de la misma tiene una más prolongada vida media y/o estabilidad sérica. En algunos casos, un conjugado de IL-2 que comprende una proteína o un fragmento de unión de la misma tiene una interacción reducida de IL-2 con una o más subunidades de IL-2R. En casos adicionales, la proteína o un fragmento de unión de la misma bloquea la interacción de IL-2 con una o más subunidades de IL-2R.

[0263] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es albumina. La albúmina es una familia de proteínas globulares solubles en agua. Se encuentra comúnmente en el plasma sanguíneo, que comprende aproximadamente el 55-60% de todas las proteínas plasmáticas. La albúmina de suero humano (HSA) es un polipéptido de 585 aminoácidos en el que la estructura terciaria se divide en tres dominios, dominio I (residuos de aminoácidos 1-195), dominio II (residuos de aminoácidos 196-383) y dominio III (residuos de aminoácidos 384-585). Cada dominio comprende además un sitio de unión, que puede interactuar de forma reversible o irreversible con ligandos endógenos como ácidos grasos de cadena larga y media, bilirrubina o hemina, o compuestos exógenos como compuestos heterocíclicos o aromáticos.

[0264] En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a albumina. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a albúmina de suero humano (HSA). En casos adicionales, el polipéptido citocina se conjuga a un fragmento funcional de albúmina.

[0265] En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a albúmina. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a albúmina de suero humano (HSA). En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un fragmento funcional de albúmina.

[0266] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es transferrina. La transferrina es un polipéptido de 679 aminoácidos que tiene aproximadamente 80 kDa de tamaño y comprende dos sitios de unión Fe^{3+} con uno en el dominio N-terminal y el otro en el dominio C-terminal. En algunos casos, la transferrina humana tiene una vida media de aproximadamente 7-12 días.

[0267] En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a transferrina. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a transferrina humana. En casos adicionales, el polipéptido citocina se conjuga a un fragmento funcional de transferrina.

[0268] En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a transferrina. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a transferrina humana. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un fragmento funcional de transferrina.

[0269] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es transtiretina (TTR). La transtiretina es una proteína de transporte que se localiza en el suero y el líquido cefalorraquídeo que transporta la hormona tiroidea tiroxina (T_4) y la proteína de unión al retinol unida al retinol..

[0270] En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a transtiretina (mediante uno de sus extremos o mediante una región de bisagra interna). En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a un fragmento funcional de transtiretina.

[0271] En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a transtiretina (mediante uno de sus extremos o mediante una región de bisagra interna). En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un fragmento funcional de transtiretina.

[0272] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, un anticuerpo o los fragmentos de unión del mismo comprenden un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab)'3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo.

[0273] En algunos casos, el resto de conjugación comprende un scFv, bis-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, o sdAb. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un scFv. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un bis-scFv. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un $(scFv)_2$. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un dsFv. En algunos casos, el resto de conjugación comprende un sdAb.

[0274] En algunos casos, el resto de conjugación comprende una porción Fc de un anticuerpo, por ejemplo, de IgG, IgA, IgM, IgE, o IgD. En algunos casos, el resto comprende una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4).

[0275] En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, el polipéptido citocina se conjuga a

un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab)'3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En casos adicionales, el polipéptido citocina se conjuga a una porción Fc de un anticuerpo. En casos adicionales, el polipéptido citocina se conjuga a una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4).

[0276] En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un anticuerpo, o los fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 se conjuga a un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab)'3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se conjuga a una porción Fc de un anticuerpo. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 se conjuga a una porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG_1, IgG_3, o IgG_4).

[0277] En algunas formas de realización, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG) y un anticuerpo o fragmento de unión del mismo. En algunos casos, el anticuerpo o fragmentos de unión del mismo comprenden un anticuerpo humanizado o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo murino o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo quimérico o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión del mismo, los fragmentos Fab' monovalente, Fab2 divalente, F(ab)'3, un fragmento variable monocatenario (scFv), bis-scFv, $(scFv)_2$, diacuerpo, minicuerpo, nanocuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, cuerpo humano, proteína Fv estabilizada con disulfuro (dsFv), anticuerpo de dominio único (sdAb), Ig NAR, un anticuerpo de camélido o fragmento de unión del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión del mismo, o un derivado modificado químicamente del mismo. En algunos casos, el anticuerpo o fragmentos de unión del mismo comprenden un scFv, bis-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, o sdAb. En algunos casos, el anticuerpo o fragmentos de unión del mismo comprenden un scFv. En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de unión del mismo guía al conjugado de IL-2 hacia una célula diana de interés y el polímero soluble en agua mejora la estabilidad y/o vida media séricas.

[0278] En algunos casos, uno o más conjugados de polipéptido de IL-2 – polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG) además se unen a un anticuerpo o fragmentos de unión del mismo. En algunos casos, la relación del conjugado de IL-2 al anticuerpo es de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, o 12:1. En algunos casos, la relación del conjugado de IL-2 al anticuerpo es de aproximadamente 1:1. En otros casos, la relación del conjugado de IL-2 al anticuerpo es de aproximadamente 2:1, 3:1, o 4:1. En casos adicionales, la relación del conjugado de IL-2 al anticuerpo es de aproximadamente 6:1 o mayor.

[0279] En algunas formas de realización, el único o más conjugados de polipéptido de IL-2 – polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG) se unen directamente al anticuerpo o fragmentos de unión del mismo. En otros casos, el conjugado de IL-2 se une indirectamente al anticuerpo o fragmentos de unión del mismo con un enlazador. Los ejemplos de los enlazadores incluyen enlazadores homobifuncionales, enlazadores heterobifuncionales, enlazadores basados en maleimida, enlazadores de rastro cero, enlazadores autoinmolativos, espaciadores, y similares.

[0280] En algunas formas de realización, el anticuerpo o fragmentos de unión del mismo se unen directa o indirectamente a la porción del polipéptido de IL-2 del conjugado de polipéptido de IL-2 – polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG). En tales casos, el sitio de conjugación del anticuerpo al polipéptido de IL-2 se encuentra en un sitio que no impedirá la unión del polipéptido de IL-2 con IL-2Rβγ. En casos adicionales, el sitio de conjugación del anticuerpo al polipéptido de IL-2 está en un sitio que bloquea parcialmente la unión del polipéptido de IL-2 con IL-2Rβγ. En casos adicionales, el sitio de conjugación del anticuerpo al polipéptido de IL-2 se encuentra en un sitio que impedirá o impedirá adicionalmente la unión del polipéptido de IL-2 con IL-2Rα. En otras formas de realización, el anticuerpo o fragmentos de unión del mismo se une directa o indirectamente a la porción del polímero soluble en agua del conjugado de polipéptido de IL-2 – polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG).

Péptidos

[0281] En algunas formas de realización, un resto de conjugación descripto en la presente es un péptido. En algunos casos, el péptido es un péptido no estructurado. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un péptido. En algunos casos, el conjugado de IL-2 que comprende un péptido tiene una más prolongada vida media y/o estabilidad sérica. En algunos casos, el conjugado de IL-2 que comprende un péptido provoca una interacción reducida de IL-2 con una o más subunidades de IL-2R. En casos adicionales, el péptido bloquea la interacción de IL-2 con una o más subunidades de IL-2R.

[0282] En algunos casos, el resto de conjugación es un péptido XTEN™ (Amunix Operating Inc.) y la modificación se denomina XTENilación. XTENilación es la fusión genética de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés con un ácido nucleico que codifica un péptido XTEN™ (Amunix

Operating Inc.), un péptido hidrofílico largo y no estructurado que comprende un porcentaje diferente de seis aminoácidos: Ala, Glu, Gly, Ser, y Thr. En algunos casos, un péptido XTEN™ se selecciona en base a propiedades como expresión, estabilidad genética, solubilidad, resistencia a la agregación, vida media mejorada, potencia aumentada y/o actividad in vitro aumentada en combinación con un polipéptido de interés. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un péptido XTEN. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un péptido XTEN.

[0283] En algunos casos, el resto de conjugación es un polímero de homoaminoácido rico en glicina (HAP) y la modificación se denomina HAPilación. HAPilación es la fusión genética de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés con un ácido nucleico que codifica un polímero de homoaminoácido rico en glicina (HAP). En algunos casos, el polímero HAP comprende un motivo de repetición $(Gly_4Ser)_n$ y en algunos casos alcanza 50, 100, 150, 200, 250, 300, o más residuos de longitud. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a HAP. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a HAP.

[0284] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es un polipéptido PAS y la modificación se denomina PASilación. PASilación es la fusión genética de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés con un ácido nucleico que codifica un polipéptido PAS. Un polipéptido PAS es un polipéptido hidrofílico sin carga que consiste en los residuos Pro, Ala y Ser. En algunos casos, la longitud de un polipéptido PAS es de por lo menos aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, o 600 aminoácidos. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a un polipéptido PAS. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a un polipéptido PAS.

[0285] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es un polipéptido tipo elastina (ELP) y la modificación se denomina ELPilación. ELPilación es la fusión genética de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés con un ácido nucleico que codifica un polipéptido tipo elastina (ELPs). Un ELP comprende un motivo de repetición VPGxG en el que x es cualquier aminoácido excepto prolina. En algunos casos, una citocina (por ejemplo, una interleucina, IFN, o TNF) se conjuga a ELP. En algunos casos, un polipéptido de IL-2 se conjuga a ELP.

[0286] En algunas formas de realización, el resto de conjugación es un péptido CTP. Un péptido CTP comprende un péptido de 30 o 31 residuos de aminoácidos FQSSSS*KAPPPS*LPSPS*RLPGPS*DTPILPQ (SEQ ID NO: 248) o FQDSSSS*KAPPPS*LPSPS*RLPGPS*DTPILPQ (SEQ ID NO: 249)) donde S* denota los sitios de O-glicosilación (OPKO). En algunos casos, un péptido CTP se fusiona genéticamente a un polipéptido de citocina (por ejemplo, un polipéptido de IL-2). En algunos casos, una polipéptido de citocina (por ejemplo, un polipéptido de IL-2) se conjuga a un péptido CTP.

[0287] En algunas formas de realización, una citocina (por ejemplo, un polipéptido de IL-2) se modifica por glutamilación. La glutamilación (o poliglutamilación) es una modificación postraduccional reversible del glutamato, en la que el grupo γ-carboxi del glutamato forma un enlace tipo péptido con el grupo amino de un glutamato libre donde el grupo α-carboxi se extiende en una cadena de poliglutamato.

[0288] En algunas formas de realización, una citocina (por ejemplo, un polipéptido de IL-2) se modifica mediante un polímero de proteína similar a la gelatina (GLK). En algunos casos, el polímero GLK comprende múltiples repeticiones de Gly-Xaa-Yaa en donde Xaa y Yaa comprenden principalmente prolina y 4-hidroxiprolina, respectivamente. En algunos casos, el polímero GLK además comprende los residuos de aminoácidos Pro, Gly, Glu, Qln, Asn, Ser, y Lys. En algunos casos, la longitud del polímero GLK es de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 150 residuos o más.

Restos de Conjugación Adicionales

[0289] En algunos casos, el resto de conjugación comprende un biomarcador extracelular. En algunos casos, el biomarcador extracelular es un antígeno tumoral. En algunos casos, los ejemplos de biomarcadores extracelulares comprenden CD19, PSMA, B7-H3, B7-H6, CD70, CEA, CSPG4, EGFRvIII, EphA3, EpCAM, EGFR, ErbB2 (HER2), FAP, FRα, GD2, GD3, Lewis-Y, mesotelina, Muc1, Muc 16, ROR1, TAG72, VEGFR2, CD11, Gr-1, CD204, CD16, CD49b, CD3, CD4, CD8, y B220. En algunos casos, el resto de conjugación se une o conjuga a la citocina (por ejemplo, IL-2). En algunos casos, el resto de conjugación se fusiona genéticamente, por ejemplo, en el N-terminal o el C-terminal, de la citocina (por ejemplo, IL-2).

[0290] En algunos casos, el resto de conjugación comprende una molécula de una modificación post-traduccional. En algunos casos, los ejemplos de modificaciones post-traduccionales incluyen miristoilación, palmitoilación, isoprenilación (o prenilación) (por ejemplo, farnesilación o geranil geranilación), glipilación, acilación (por ejemplo, O-acilación, N-acilación, S-acilación), alquilación (por ejemplo, adición de alquil grupos tales como grupos metilo o etilo), amidación, glicosilación, hidroxilación, yodación, adición de nucleótidos, oxidación, fosforilación, succinilación, sulfatación, glicación, carbamilación, glutamilación o desamidación. En algunos casos, la citocina (por ejemplo, IL-2) se modifica mediante una modificación post-traduccional tal como miristoilación, palmitoilación, isoprenilación (o prenilación) (por ejemplo, farnesilación o geranil geranilación), glipilación, acilación (por ejemplo, O-acilación, N-acilación, S-acilación), alquilación (por ejemplo, adición de alquil grupos tales como grupos metilo o etilo), amidación, glicosilación, hidroxilación, yodación, adición de nucleótidos, oxidación, fosforilación, succinilación, sulfatación, glicación, carbamilación, glutamilación o desamidación.

Conjugación

Enlazadores

[0291] En algunas formas de realización, los grupos reactivos funcionales de utilidad para conjugar o unir un resto de conjugación a un polipéptido de citocina (por ejemplo, un polipéptido de IL-2) descripto en la presente incluyen, por ejemplo, enlazadores de orden cero o superior. En algunos casos, un aminoácido no natural incorporado en una interleucina descripta en la presente comprende un grupo reactivo funcional. En algunos casos, un enlazador comprende un grupo reactivo funcional que reacciona con un aminoácido no natural incorporado en una interleucina descripta en la presente. En algunos casos, un resto de conjugación comprende un grupo reactivo funcional que reacciona con un aminoácido no natural incorporado en una interleucina descripta en la presente. En algunos casos, un resto de conjugación comprende un grupo reactivo funcional que reacciona con un enlazador (opcionalmente pre-unido a un péptido de citocina) descripto en la presente. En algunas formas de realización, un enlazador comprende un grupo reactivo que reacciona con un aminoácido natural en un péptido de citocina descripto en la presente. En algunos casos, los enlazadores de orden superior comprenden enlazadores bifuncionales, tales como enlazadores homobifuncionales o enlazadores heterobifuncionales. Los ejemplos de enlazadores homobifucionales incluyen, entre otros, reactivo de Lomant ditiobis (succinimidilpropionato) DSP, 3′3′-ditiobis(sulfosuccinimidil propionato (DTSSP), disuccinimidil suberato (DSS), bis(sulfosuccinimidil)suberato (BS), disuccinimidil tartrato (DST), disulfosuccinimidil tartrato (sulfo DST), etilen glicobis(succinimidilsuccinato) (EGS), disuccinimidil glutarato (DSG), N,N′-disuccinimidil carbonato (DSC), dimetil adipimidato (DMA), dimetil pimelimidato (DMP), dimetil suberimidato (DMS), dimetil-3,3′-ditiobispropionimidato (DTBP), 1,4-di-3′-(2′-piridilditio)propionamido)butano (DPDPB), bismaleimidohexano (BMH), un compuesto que contiene haluro de arilo (DFDNB), tal como por ejemplo 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno o 1,3-difluoro-4,6-dinitrobenceno, 4,4′-difluoro-3,3′-dinitrofenilsulfona (DFDNPS), bis-[β-(4-azidosalicilamido)etil]disulfuro (BASED), formaldehído, glutaraldehído, 1,4-butanediol diglicidil éter, dihidrazida de ácido adípico, carbohidrazida, o-toluidina, 3,3′-dimetilbencidina, bencidina, α,α′-p-diaminodifenilo, ácido diyodo-p-xileno sulfónico, N,N′-etilen-bis(yodoacetamida), o N,N′-hexametilen-bis(yodoacetamida).

[0292] En algunas formas de realización, el enlazador bifuncional comprende un enlazador heterobifuncional. Los ejemplos de enlazador heterobifuncional incluyen, entre otros, reticulantes reactivos a las aminas y sulfhidrilo tales como N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato (sPDP), N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato de cadena larga (LC-sPDP), N-succinimidil 3-(2-piridilditio) propionato de cadena larga soluble en agua (sulfo-LC-sPDP), succinimidiloxicarbonil-α-metil-α-(2-piridilditio)tolueno (sMPT), sulfosuccinimidil-6-[α-metil-α-(2-piridilditio)toluamido]hexanoato (sulfo-LC-sMPT), succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (sMCC), sulfosuccinimidil-4-

(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (sulfo-sMCC), éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida (MBs), éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisulfosuccinimida (sulfo-MBs), N-succinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato (sIAB), sulfosuccinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato (sulfo-sIAB), succinimidil-4-(p-maleimidofenil)butirato (sMPB), sulfosuccinimidil-4-(p-maleimidofenil)butirato (sulfo-sMPB), éster de N-(γ-maleimidobutiriloxi)succinimida (GMBs), éster de N-(γ-maleimidobutiriloxi)sulfosuccinimida (sulfo-GMBs), succinimidil 6-((yodoacetil)amino)hexanoato (sIAX), succinimidil 6-[6-(((yodoacetil)amino)hexanoil)amino]hexanoato (sIAXX), succinimidil 4-(((yodoacetil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxilato (sIAC), succinimidil 6-((((4-yodoacetil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonil)amino) hexanoato (sIACX), p-nitrofenil yodoacetato (NPIA), reticulantes reactivos a carbonilo y sulfihidrilo tales como hirazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)butírico (MPBH), 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxil-hidrazida-8 (M_2C_2H), 3-(2-piridilditio)propionil hidrazida (PDPH), reticulantes reactivos a amina y fotoreactivos tales como ácido N-hidroxisuccinimidil-4-azidosalicílico (NHs-AsA), ácido N-hidroxisulfosuccinimidil-4-azidosalicílico (sulfo-NHs-AsA), sulfosuccinimidil-(4-azidosalicilamido)hexanoato (sulfo-NHs-LC-AsA), sulfosuccinimidil-2-(ρ-azidosalicilamido)etil-1,3′-ditiopropionato (sAsD), N-hidroxisuccinimidil-4-azidobenzoato (HsAB), N-hidroxisulfosuccinimidil-4-azidobenzoato (sulfo-HsAB), N-succinimidil-6-(4′-azido-2′-nitrofenilamino)hexanoato (sANPAH), sulfosuccinimidil-6-(4′-azido-2′-nitrofenilamino)hexanoato (sulfo-sANPAH), N-5-azido-2-nitrobenzoiloxisuccinimida (ANB-NOs), sulfosuccinimidil-2-(m-azido-o-nitrobenzamido)-etil-1,3′-ditiopropionato (sAND), N-succinimidil-4(4-azidofenil)1,3′-ditiopropionato (sADP), N-sulfosuccinimidil(4-azidofenil)-1,3′-ditiopropionato (sulfo-sADP), sulfosuccinimidil 4-(ρ-azidofenil)butirato (sulfo-sAPB), sulfosuccinimidil 2-(7-azido-4-metilcoumarin-3-acetamida)etil-1,3′-ditiopropionato (sAED), sulfosuccinimidil 7-azido-4-metilcoumain-3-acetato (sulfo-sAMCA), ρ-nitrofenil diazopiruvato (ρNPDP), ρ-nitrofenil-2-diazo-3,3,3-trifluoropropionato (PNP-DTP), reticulantes reactivos a sulfhidrilo y fotoreactivos tales como 1-(ρ-Azidosalicilamido)-4-(yodoacetamido)butano (AsIB), N-[4-(ρ-azidosalicilamido)butil]-3′-(2′-piridilditio)propionamida (APDP), benzofenona-4-yodoacetamida, benzofenona-4-maleimida, reticulantes reactivos a carbonilo y fotoreactivos tales como ρ-azidobenzoil hidrazida (ABH), reticulantes reactivos a carboxilato y fotoreactivos tales como 4-(ρ-azidosalicilamido)butilamina (AsBA), y reticulantes reactivos a arginina y fotoreactivos tales como ρ-azidofenil glioxal (APG).

[0293] En algunos casos, el grupo funcional reactivo comprende un grupo nucleofílico que es reactivo a un grupo electrofílico presente en un resto de unión (por ejemplo, en un resto de conjugación o en IL-2). Los ejemplos de grupos electrofílicos incluyen grupos carbonilo – tales como aldehído, cetona, ácido carboxílico, éster, amida, enona, haluro de acilo o anhídrido de ácido. En algunas formas de realización, el grupo funcional reactivo es aldehído. Los ejemplos de grupos nucleofílicos incluyen hidrazida, oxima,

amino, hidracina, tiosemicarbazona, hidrazina carboxilato, y arilhidrazida. En algunas formas de realización, un aminoácido no natural incorporado en una interleucina descripta en la presente comprende un grupo electrofílico.

[0294] En algunas formas de realización, el enlazador es un enlazador escindible. En algunas formas de realización, el enlazador escindible es un enlazador dipéptido. En algunas formas de realización, el enlazador dipéptido es valina-citrulina (Val-Cit), fenilalanina-lisina (Phe-Lys), valina-alanina (Val-Ala) y valina-lisina (Val-Lys). En algunas formas de realización, el enlazador dipéptido es valina-citrulina.

[0295] En algunas formas de realización, el enlazador es un enlazador péptido que comprende, por ejemplo, por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o más aminoácidos. En algunos casos, el enlazador péptido comprende como máximo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o menos aminoácidos. En casos adicionales, el enlazador péptido comprende aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 aminoácidos.

[0296] En algunas formas de realización, el enlazador comprende un resto enlazador auto-inmolativo. En algunas formas de realización, el resto enlazador auto-inmolativo comprende alcohol *p*-aminobencílico (PAB), *p*-aminobenciloxicarbonil (PABC), o derivados o análogos de los mismos. En algunas formas de realización, el enlazador comprende un resto enlazador dipéptido y un resto enlazador auto-inmolativo. En algunas formas de realización, el resto enlazador auto-inmolativo es el descripto en la Patente Estadounidense Nro. 9089614 y la Solicitud por la OMPI Nro. WO2015038426.

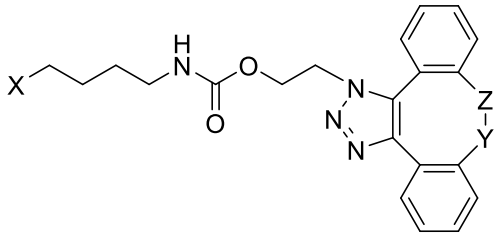
[0297] En algunas formas de realización, el enlazador escindible es glucuronida. En algunas formas de realización, el enlazador escindible es un enlazador escindible en ácido. En algunas formas de realización, el enlazador escindible ácido es hidrazina. En algunas formas de realización, el enlazador escindible es un enlazador reducible.

[0298] En algunas formas de realización, el enlazador comprende un grupo maleimida. En algunos casos, el grupo maleimida también se denomina separador maleimida. En algunos casos, el grupo maleimida además comprende un ácido caproico, que forma maleimidocaproilo (mc). En algunos casos, el enlazador comprende maleimidocaproilo (mc). En algunos casos, el enlazador es maleimidocaproilo (mc). En otros casos, el grupo maleimida comprende un grupo maleimidometilo, tal como succinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (sMCC) o sulfosuccinimidil-4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (sulfo-sMCC) según se ha descripto.

[0299] En algunas formas de realización, el grupo maleimida es una maleimida auto-estabilizante. En algunos casos, la maleimida auto-estabilizante utiliza ácido diaminopropiónico (DPR) para incorporar un grupo amino básico adyacente a la maleimida para proporcionar la catálisis intramolecular de la hidrólisis del anillo de tiosuccinimida, eliminando así la posibilidad que la maleimida pase por una reacción de eliminación a través de una reacción retro-Michael. En algunos casos, la maleimida auto-

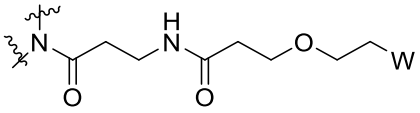
estabilizante es un grupo maleimida descripto en Lyon, *et al.*, "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates," *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014). En algunos casos, el enlazador comprende una maleimida auto-estabilizante. En algunos casos, el enlazador es una maleimida auto-estabilizante.

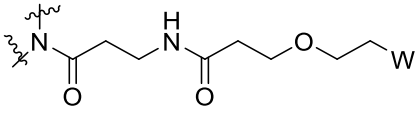
[0300] La presente invención describe conjugados de IL-2 que tienen la estructura de la Fórmula (I):



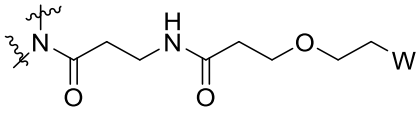
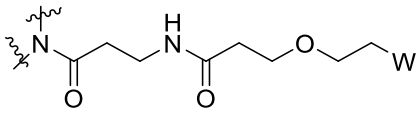
Fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

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

X es una posición de aminoácido de una IL-2 humana recombinante, en donde la posición del aminoácido está en referencia a las posiciones en la SEQ ID NO: 1; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), Z es CH_2 y Y es  . En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), Y es CH_2 y Z es  . En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 30kDa, 40kDa, 45 kDa, 50kDa, 55kDa, y 60kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 5kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 20kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso

molecular promedio de 30kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 40kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 55kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 60kDa. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es K9. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es H16. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es L19. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es D20. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es M23. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es N26. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es T41. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es N88. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es E100. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es N119. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es T123. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es Q126. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es S127. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es T131. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es 109 con la variante N88R. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X es V91. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, E100, N119, T123, Q126, S127, T131, D109, y V91. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I), X se selecciona entre K9, H16, M23, y Q126. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 34-48. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 199-213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 49-63. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 213-228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 64-78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 229-245. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 154-168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 109-123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 169-183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 123-138. En

algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 184-198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende las SEQ ID NOs.: 139-153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 4. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 5. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 6. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 7. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 8. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 10. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 12. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 13. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 14. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 15. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 27. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización un

conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 30. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 31. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 32. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 33. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 34. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 35. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 36. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 37. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 38. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 39. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 40. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 41. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 42. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 43. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 44. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 45. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 46. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 47. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 48. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 49. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 50. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 51. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 52. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 53. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 54. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 55. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 56. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 57. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 58. En algunas formas de realización un conjugado de IL-

2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 59. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 60. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 61. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 62. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 63. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 64. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 65. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 66. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 67. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 68. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 69. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 75. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 81. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula

(I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 99. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 100. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 101. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 102. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 103. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 104. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 106. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 107. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 108. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 109. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 110. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 111. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 112. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 113. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 114. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 115. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 116. En algunas formas de realización un

conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 117. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 118. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 119. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 120. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 121. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 122. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 124. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 125. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 126. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 127. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 128. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 129. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 130. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 131. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 132. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 133. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 134. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 135. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 136. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 137. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 138. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 139. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 140. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 141. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 142. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 143. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 144. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende

la secuencia de la SEQ ID NO: 145. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 146. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 147. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 148. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 149. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 150. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 151. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 152. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 154. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 155. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 156. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 157. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 158. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 159. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 160. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 161. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 162. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 163. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 164. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 165. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 166. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 167. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 169. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 170. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 171. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 172. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 173.

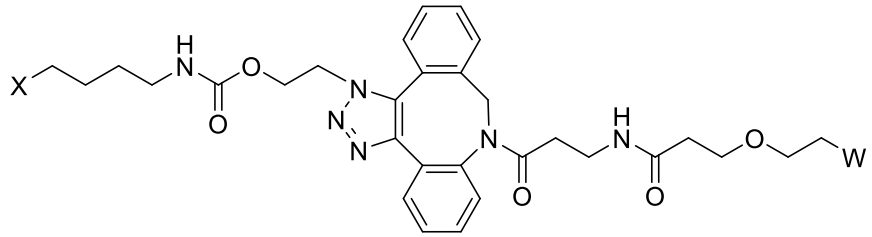
En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 174. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 175. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 176. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 177. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 178. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 179. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 180. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 181. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 182. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 184. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 185. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 186. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 187. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 188. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 189. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 190. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 191. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 192. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 193. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 194. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 195. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 196. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 197. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 199. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 190. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 191. En algunas formas de realización un

conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 192. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 193. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 194. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 195. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 196. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 197. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 199. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 200. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 201. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 202. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 203. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 204. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 205. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 206. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 207. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 208. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 209. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 210. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 211. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 212. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 214. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 215. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 216. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 217. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 218. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 219. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende

la secuencia de la SEQ ID NO: 210. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 211. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 212. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 214. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 215. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 216. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 217. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 218. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 219. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 220. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 221. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 222. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 223. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 224. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 225. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 226. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 227. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 229. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 230. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 231. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 232. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 233. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 234. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 235. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 236. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 237. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 238.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 239. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 240. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 241. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 242. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 243. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 244. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (I) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 245.

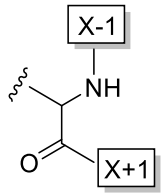
[0301] La presente invención describe conjugados de IL-2 que tienen la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II);

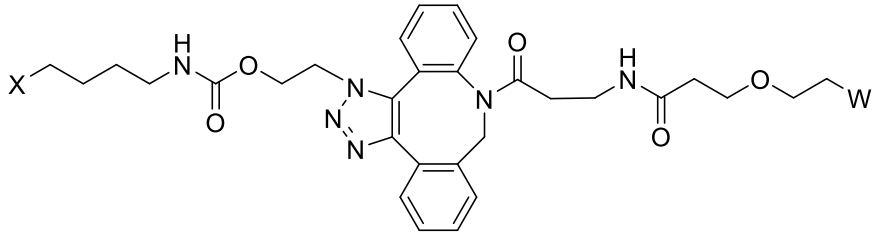
en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, y 50kDa; y

X es una posición de aminoácido que tiene la estructura:



de una IL-2 humana recombinante seleccionada entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, E100, N119, T123, Q126, S127, T131, D109, y V91, en donde la posición del aminoácido corresponde a las posiciones en la SEQ ID NO: 1.

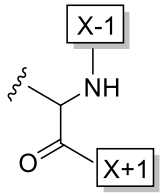
[0302] La presente invención describe conjugados de IL-2 que tienen la estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III);

en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, y 50kDa; y

X es una posición de aminoácido que tiene la estructura



de una IL-2 humana recombinante seleccionada entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, E100, N119, T123, Q126, S127, T131, D109, y V91, en donde el aminoácido corresponde a las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso

molecular promedio de 50kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante.

En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II)

o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa

y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 34-48. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 199-213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 49-63. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 214-228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 64-78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 229-245. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 154-168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las

SEQ NOs: 109-123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 169-183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 124-138. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 184-198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 139-153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 4. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 5. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 6. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 7. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 8. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 10. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 12. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 13. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 14. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 15. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula

(II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 27. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 75. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 76. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 81. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 88.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 99. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 100. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 101. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 102. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 103. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 104. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 106. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 107. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 108. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 109. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 110. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 111. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 112. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 113.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 114. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 115. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 116. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 117. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 118. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 119. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 120. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 121. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 122. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 124. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 125. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 126. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 127. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 128. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 129. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 130. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 131. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 132. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 133. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 134. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 135. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 136. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 137. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende

la secuencia de la SEQ ID NO: 138. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 139. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 140. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 141. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 142. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 143. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 144. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 145. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 146. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 147. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 148. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 149. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 150. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 151. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 152. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 154. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 155. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 156. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 157. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 158. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 159. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 160. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 161. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 162. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la

Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 163. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 164. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 165. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 166. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 167. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 169. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 170. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 171. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 172. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 173. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 174. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 175. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 176. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 177. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 178. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 179. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 180. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 181. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 182. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 184. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 185. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 186. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 187. En algunas formas de

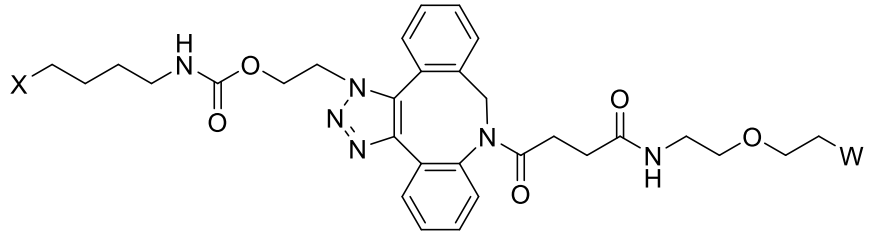
realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 188. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 189. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 190. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 191. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 192. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 193. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 194. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 195. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 196. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 197. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 199. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 200. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 201. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 202. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 203. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 204. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 205. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 206. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 207. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 208. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 209. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 210. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 211. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ

ID NO: 212. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 214. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 215. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 216. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 217. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 218. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 219. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 220. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 221. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 222. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 223. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 224. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 225. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 226. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 227. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 229. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 230. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 231. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 232. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 233. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 234. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 235. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 236. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III)

comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 237. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 238. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 239. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 240. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 241. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 242. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 243. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 244. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (II) o la Fórmula (III) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 245.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (II), o Fórmula (III). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (II), o Fórmula (III) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3-29 y 70-84. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (II), o Fórmula (III) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (II), o Fórmula (III) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 4.

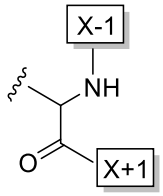
[0303] La presente invención describe conjugados de IL-2 que tienen la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

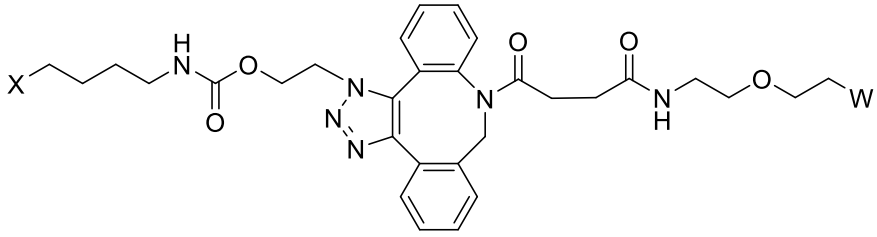
en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, y 30kDa; y

X es una posición de aminoácido que tiene la estructura:



de una IL-2 humana recombinante seleccionada entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, E100, N119, T123, Q126, S127, T131, D109, y V91, en donde la posición del aminoácido corresponde a las posiciones en la SEQ ID NO: 1.

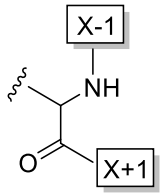
[0304] La presente invención describe conjugados de IL-2 que tienen la estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V);

en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, y 30kDa; y

X es una posición de aminoácido que tiene la estructura



de una IL-2 humana recombinante seleccionada entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, E100, N119, T123, Q126, S127, T131, D109, y V91, en donde el aminoácido corresponde a las posiciones en la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización

de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición T131 de una

IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante.

En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula

(IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 10kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición K9 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición H16 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición L19 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición D20 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición M23 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N26 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N88 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición E100 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición N119 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición T123 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición Q126 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición S127 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición T131 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene

un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición D109 de una IL-2 humana recombinante. En algunas formas de realización de un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa y X es la posición V91 de una IL-2 humana recombinante.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 34-48. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 199-213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 49-63. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 214-228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 64-78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 229-245. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 154-168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 109-123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 169-183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 124-138. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 184-198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ NOs: 139-153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 4. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 5. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 6. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 7. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 8. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 10. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula

(IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 11. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 12. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 13. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 14. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 15. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 16. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 18. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 20. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 21. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 22. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 23. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 24. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 25. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 26. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 27. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 28. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 29. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 70. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 71. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 72. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 73. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 74. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 75. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ

ID NO: 76. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 77. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 78. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 79. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 80. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 81. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 82. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 83. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 84. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 85. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 86. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 87. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 88. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 89. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 90. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 91. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 92. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 93. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 94. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 95. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 96. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 97. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 98. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 99. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 100. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 101. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2

de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 102. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 103. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 104. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 105. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 106. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 107. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 108. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 109. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 110. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 111. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 112. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 113. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 114. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 115. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 116. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 117. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 118. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 119. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 120. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 121. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 122. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 123. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 124. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 125. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 126. En algunas formas

de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 127. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 128. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 129. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 130. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 131. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 132. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 133. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 134. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 135. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 136. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 137. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 138. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 139. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 140. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 141. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 142. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 143. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 144. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 145. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 146. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 147. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 148. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 149. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 150. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la

SEQ ID NO: 151. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 152. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 153. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 154. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 155. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 156. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 157. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 158. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 159. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 160. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 161. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 162. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 163. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 164. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 165. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 166. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 167. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 168. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 169. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 170. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 171. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 172. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 173. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 174. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 175. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la

Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 176. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 177. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 178. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 179. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 180. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 181. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 182. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 183. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 184. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 185. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 186. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 187. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 188. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 189. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 190. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 191. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 192. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 193. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 194. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 195. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 196. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 197. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 198. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 199. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 200. En algunas formas de realización un

conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 201. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 202. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 203. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 204. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 205. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 206. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 207. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 208. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 209. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 210. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 211. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 212. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 213. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 214. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 215. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 216. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 217. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 218. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 219. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 220. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 221. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 222. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 223. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 224. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 225.

En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 226. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 227. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 228. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 229. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 230. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 231. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 232. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 233. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 234. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 235. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 236. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 237. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 238. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 239. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 240. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 241. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 242. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 243. En algunas formas de realización un conjugado de IL-2 de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V) comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 244.

[0305] La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (IV), o Fórmula (V). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (IV), o Fórmula (V) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3, 4, y 5-244. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (IV), o Fórmula (V) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3. La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VI), o Fórmula (VII). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VI), o

Fórmula (VII) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3, 4, y 5-244. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VI), o Fórmula (VII) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3. La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VIII), o Fórmula (IX). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VIII), o Fórmula (IX) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3, 4, y 5-244. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (VIII), o Fórmula (IX) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3. La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (X), o Fórmula (XI). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (X), o Fórmula (XI) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3, 4, y 5-244. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (X), o Fórmula (XI) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3. La presente invención describe composiciones farmacéuticas de la Fórmula (XII), Fórmula (XIII), o Fórmula (V). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (XII), o Fórmula (XIII) comprenden una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOS: 3, 4, y 5-244. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I), Fórmula (XII), o Fórmula (XIII) comprenden una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 3.

[0306] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de cicloadición de demanda de electrones inversos que comprende un dieno y un dienófilo. En algunas formas de realización, el dieno comprende una tetrazina. En algunas formas de realización, el dienófilo comprende un alqueno. En algunas formas de realización, el dienófilo comprende un alquino. En algunas formas de realización, el alquino es un alquino en tensión. En algunas formas de realización, el alqueno es un dieno en tensión. En algunas formas de realización, el alquino es un trans-ciclooctina. En algunas formas de realización, el alquino es un cicloocteno. En algunas formas de realización, el alqueno es un ciclopropeno. En algunas formas de realización, el alqueno es un fluorociclopropeno. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente da como resultado la formación de un péptido de citocina unido a un enlazador o resto de conjugación mediante un anillo heterociclo de 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno en el anillo.

[0307] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de metátesis de olefinas. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un alqueno y un alquino con un catalizador de rutenio. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación

descripta en la presente comprende la reacción de dos alquenos con un catalizador de rutenio. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de dos alquinos con un catalizador de rutenio. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un alqueno o alquino con un catalizador de rutenio y un aminoácido que comprende un grupo alilo. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un alqueno o alquino con un catalizador de rutenio y un aminoácido que comprende un sulfuro de alilo o seleniuro. En algunas formas de realización, un catalizador de rutenio es un catalizador de segunda generación Hoveda-Grubbs. En algunas formas de realización, una reacción de metátesis de olefinas comprende la reacción de uno o más alquenos o alquinos en tensión.

[0308] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de acoplamiento cruzado. En algunas formas de realización, las reacciones de acoplamiento cruzado comprenden catalizadores de metales de transición, como iridio, oro, rutenio, rodio, paladio, níquel, platino u otro catalizador de metales de transición y uno o más ligandos.. En algunas formas de realización, los catalizadores de metales de transición son solubles en agua. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un haluro de arilo (o triflato o tosilato), un ácido aril o alquenil borónico y un catalizador de paladio. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un haluro de arilo (o triflato o tosilato), un alquino y un catalizador de paladio. En algunas formas de realización, las reacciones de acoplamiento cruzado dan como resultado la unión de un enlazador o resto de conjugación a un péptido de citocina mediante un enlace carbono-carbono.

[0309] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de desprotección o "desenjaulado" de un grupo reactivo antes de la conjugación. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende desenjaular un grupo reactivo con luz, a lo que sigue una reacción de conjugación. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un resto aralquilo que comprende uno o más grupos nitro. En algunas formas de realización, el desenjaulado de un grupo reactivo da como resultado una amina libre, sulfuro u otro grupo reactivo. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende desenjaular un grupo reactivo con un catalizador de

metales de transición, seguida de una reacción de conjugación. En algunas formas de realización, el catalizador de metales de transición comprende paladio y uno o más ligandos. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un resto alilo. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un carbamato alílico. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un resto propargílico. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un carbamato de propargilo. En algunas formas de realización, un grupo reactivo se protege con un dienófilo, en donde la exposición a un dieno (como una tetrazina) da como resultado la desprotección del grupo reactivo.

[0310] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción dirigida por ligando, en donde un ligando (opcionalmente) unido a un grupo reactivo) facilita el sitio de conjugación entre el grupo reactivo y el péptido de citocina. En algunas formas de realización, el ligando se escinde durante o después de la reacción del péptido citocina con el grupo reactivo. En algunas formas de realización, el sitio de conjugación del péptido citocina es un aminoácido natural. En algunas formas de realización, el sitio de conjugación del péptido citocina es una lisina, cisteína, o serina. En algunas formas de realización, el sitio de conjugación del péptido citocina es un aminoácido no natural descripto en la presente. En algunas formas de realización el grupo reactivo comprende un grupo saliente, como un grupo arilo o heteroarilo pobre en electrones. En algunas formas de realización el grupo reactivo comprende un grupo saliente, como un grupo alquilo pobre en electrones que es desplazado por el péptido de citocina. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de un agente atrapador de radicales con una especie de radical. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de adición de radicales oxidativos. En algunas formas de realización, un agente atrapador de radicales es una arilamina. En algunas formas de realización, una especie de radical es un radical tirosilo. En algunas formas de realización, las especies de radicales son generadas por un catalizador de rutenio (tal como $[Ru(bpy)_3]$) y luz.

[0311] Las reacciones enzimáticas se usan opcionalmente para las reacciones de conjugación descriptas en la presente. Los ejemplos de conjugaciones enzimáticas incluyen la conjugación mediada por SortA, una conjugación mediada por TGs o una conjugación mediada por FGE. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la ligadura de proteína nativa (NPL) de un grupo 1-amino-2-tio terminal con un tioéster para formar un enlace amida.

[0312] En la presente documento se describen varias reacciones de conjugación para hacer reaccionar un enlazador o resto de conjugación con un péptido de citocina, en donde la reacción ocurre con un aminoácido natural ("canónico") en el péptido citocina. En algunas formas de realización, el aminoácido

natural se encuentra en una posición de conjugación que se encuentra en una secuencia de tipo salvaje, o alternativamente la posición ha sido mutada. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación comprende la formación de un enlace disulfuro en un residuo de cisteína. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación comprende una reacción de adición de 1,4 Michael de una cisteína o lisina. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación comprende una ligadura con cianobenzotiazol de una cisteína. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación comprende el entrecruzamiento con un resto de acetona, como 1,3-dicloro-2-propionona. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación comprende una adición de 1,4 Michael a una deshidroalanina, formada por la reacción de cisteína con O-mesitilensulfonil hidroxilamina. En algunas formas de realización una reacción de conjugación comprende la reacción de una tirosina con una triazolinadiona (TAD), o derivado de TAD. En algunas formas de realización una reacción de conjugación comprende la reacción de un triptófano con carbenoide de rodio.

Métodos de uso

Enfermedad o Trastorno Autoinmune

[0313] En algunas formas de realización, la presente invención además describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende un polipéptido aislado y purificado de IL-2 y un resto de conjugación, en donde el conjugado de IL-2 tiene una afinidad disminuida por la subunidad del receptor β de IL-2 (IL-2Rβ), la subunidad del receptor γ de IL-2 (IL-2Rγ), o una combinación de las mismas, en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunos casos, el conjugado de IL-2 comprende un polipéptido aislado y purificado de IL-2; y un resto de conjugación que se une al polipéptido aislado y purificado de IL-2 en un residuo de aminoácido seleccionado entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, K47, K48, A50, T51, E52, K53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, N89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunos casos, el residuo de aminoácido se selecciona entre K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, E95, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133. En algunos casos, el residuo de aminoácido se selecciona entre K8, K9, L12, E15, H16, L19, D20, Q22, M23, N26, D84, N88, E95, y Q126. En algunos casos, el residuo de aminoácido se selecciona entre K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, R80, D83, S86, N87, V90, I91, L93, E94,

E115, N118, R119, T122, A124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132. En algunos casos, el residuo de aminoácido se selecciona entre K8, K9, L12, E15, H16, L19, D20, Q22, M23, N26, D84, N88, E95, y Q126, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 3. En algunos casos, el conjugado de IL-2 interactúa con un complejo IL-2Rαβγ pero con afinidad reducida hacia las subunidades IL-2Rβ y IL-2Rγ, o disminuirá el reclutamiento de la subunidad IL-2R para el complejo IL-2/IL-2Rβ. En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado mantiene la afinidad de unión hacia IL-2Rα en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En tales casos, el complejo de IL-2/IL-2Rαβγ estimula o mejora la expansión de células CD4+ Treg. En casos adicionales, el polipéptido de IL-2 modificado incrementa la dosis requerida para la activación de las células Teff y/o NK mediante el complejo IL-2Rβγ, por medio de lo cual se expanden los rangos de dosis para la activación de las células Treg mediante el complejo IL-2Rαβγ (o la expansión de la ventana terapéutica de la IL-2 para la activación de las células Treg mediante el complejo IL-2Rαβγ). En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina (por ejemplo, un conjugado de IL-2) descripto en la **Tabla 1.** En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 34-48. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 199-213. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 49-63. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 213-228. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 64-78. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto

una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 229-243. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 154-168. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 109-123. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 169-183. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 123-138. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 184-198. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina de la Fórmula (I) que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs.: 139-153.

[0314] En algunos casos, la enfermedad o trastorno autoinmune comprende alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, dermatomiositis, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, Miastenia gravis, esclerosis múltiple, pénfigo/penfigoide, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, uveítis, vitíligo o granulomatosis de Wegener.

[0315] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, interleucina, IFN, o TNF) se administra a un sujeto que padece alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, dermatomiositis, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, Miastenia gravis, esclerosis múltiple, pénfigo/penfigoide, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria,

psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, uveítis, vitíligo o granulomatosis de Wegener.

[0316] En algunos casos, un conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, dermatomiositis, diabetes tipo 1, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, Miastenia gravis, esclerosis múltiple, pénfigo/penfigoide, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, uveítis, vitíligo o granulomatosis de Wegener. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece diabetes tipo 1. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece enfermedad de Graves. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece esclerosis múltiple. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece psoriasis. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece artritis reumatoide. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece síndrome de Sjogren. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece lupus eritematoso sistémico. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece uveítis. En algunos casos, el conjugado de IL-2 se administra a un sujeto que padece Wegener’s granulomatosis.

[0317] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, un conjugado de IL-2) se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

[0318] En algunas formas de realización, un conjugado de citocina (por ejemplo, un conjugado de IL-2) de la invención se administra a un sujeto para el tratamiento de rechazo de trasplante.

[0319] En algunas formas de realización, un conjugado de citocina (por ejemplo, un conjugado de IL-2) de la invención se administra a un sujeto para el tratamiento de sensibilidad de contacto.

[0320] La hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), también denominada hipersensibilidad de tipo IV, es una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T efectores antígeno específicos. La reacción inflamatoria se caracteriza por hinchazón local de la piel, eritema, induración e infiltración celular. La DTH puede inducirse activamente mediante inmunización con antígenos, como albúmina de suero bovino (BSA), hemocianina de lapa californiana (KLH) u ovoalbúmina (OVA). La transferencia adoptiva de linfocitos T antígeno específicos también podría usarse para provocar una respuesta DTH. La DTH proporciona una forma de evaluar el efecto de los compuestos en un modelo animal de una respuesta inmune crónica y/o inflamación crónica. La DTH también se puede usar para medir el efecto de un agente sobre la supresión de la respuesta aguda de un sujeto a un antígeno. El desarrollo de una respuesta a la DTH se logra en dos fases separadas: una fase inicial de sensibilización y una fase de provocación. La fase de sensibilización inicial ocurre cuando los sujetos están expuestos a un antígeno

específico. La última fase puede iniciarse, por ejemplo, 5-12 días después de la sensibilización, por medio de la cual los sujetos previamente sensibilizados son desafiados por, por ejemplo, inyección subcutánea en la almohadilla plantar o inyección intradérmica en la oreja del mismo antígeno.

[0321] Un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente puede administrarse a un sujeto que padece un trastorno autoinmune modelado por, representado por, y/o caracterizado por una reacción de DTH. En consecuencia, en algunas formas de realización, la presente invención describe un método para aliviar o eliminar un trastorno autoinmune modelado por, representado por, y/o caracterizado por una reacción de DTH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente. En algunas formas de realización, la presente invención describe un método para aliviar o eliminar DTH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente. En algunas formas de realización, al sujeto que lo necesita se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) para prevenir o reducir el desarrollo de una reacción de DTH o para prevenir o reducir el desarrollo de un trastorno (y/o los síntomas de un trastorno) modelado por, representado por, y/o caracterizado por una reacción de DTH.

[0322] En algunas formas de realización, además se administra un agente terapéutico adicional al sujeto. En algunos casos, el agente terapéutico adicional se administra en forma simultánea con un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2). En otros casos, el agente terapéutico adicional y el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administran en forma secuencial, por ejemplo, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra antes del agente terapéutico adicional o el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra una vez administrado en agente terapéutico adicional.

[0323] Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune incluyen, entre otros, corticosteroides tales como prednisona, budesonida o prednisolona; inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimus; inhibidores de mTOR como sirolimus o everolimus; inhibidores de IMDH tales como azatioprina, leflunomida o micofenolato; biológicos tales como abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab, o vedolizumab; y anticuerpos monoclonales tales como basiliximab, daclizumab, o muromonab.

[0324] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un corticoesteroide tal como prednisona, budesonida o prednisolona; un inhibidor de la calcineurina tal como ciclosporina o tacrolimus; un

inhibidor de mTOR tal como sirolimus o everolimus; un inhibidor de IMDH tal como azatioprina, leflunomida o micofenolato; un biológico tal como abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab, o vedolizumab; y un anticuerpo monoclonal tal como basiliximab, daclizumab, o muromonab.

Agentes terapéuticos adicionales

[0325] En algunas formas de realización, además se administra un agente terapéutico adicional al sujeto. En algunos casos, el agente terapéutico adicional se administra en forma simultánea con un conjugado de citocina (por ejemplo, un conjugado de IL-2). En otros casos, el agente terapéutico adicional y el conjugado de IL-2 se administran en forma secuencial, por ejemplo, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra antes del agente terapéutico adicional o el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra una vez administrado en agente terapéutico adicional.

[0326] En algunos casos, el agente terapéutico adicional comprende un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida, radioterapia o una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, entre otros NSAIDS ((1) derivados del ácido salicílico: ácido acetilsalicílico (aspirina), diflunisal y sulfasalazina; (2) derivados de para-aminofenol: acetaminofén; (3) fenamatos: ácido mefenámico, meclofenamato, ácido flufenámico; (4) derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina; y (5) derivados del ácido enólico (oxicam): piroxicam, tenoxicam); inhibidores de COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib, y etoricoxib); glucocorticoides prednisona/prednisolona, metilprednisolona y glucocorticoides fluorados como dexametasona y betametasona), cDMARDs (Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades convencionales: Metotrexato; Leflunomida; compuestos de oro, sulfasalazina, azatioprina, ciclofosfamida, antipalúdicos, d-penicilamina, ciclosporina); anti-TNFs (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol).

[0327] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un corticoesteroide tal como prednisona, metilprednisolona, o dexametasona.

[0328] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente invención se administra con un inhibidor del punto de control inmunológico. Los ejemplos de inhibidores del punto de control incluyen:

[0329] Inhibidores de PD-L1 como MPDL3280A (RG7446) de Genentech, Clon de anticuerpo anti-PD-L1 de ratón 10F.9G2 (Cat # BE0101) de BioXcell, anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 MDX-1105 (BMS-936559) y BMS-935559 de Bristol-Meyer’s Squibb, MSB0010718C, clon anti-PD-L1 de ratón

29E.2A3, MEDI4736 de AstraZeneca, atezolizumab (también conocido como Tecentriq®), bavelizumab (también conocido como Imfinzi®), y avelumab (también conocido como Bavencio®);

[0330] Inhibidores de PD-L2 tales como AMP-224 de GlaxoSmithKline (Amplimmune), y rHIgM12B7;

[0331] Inhibidores de PD-1 tales como Clon de anticuerpo anti-PD-1 de ratón J43 (Cat # BE0033-2) de BioXcell, Clon de anticuerpo anti-PD-1 de ratón RMP1-14 (Cat # BE0146) de BioXcell, Clon de anticuerpo anti-PD-1 de ratón EH12, anticuerpo anti-PD-1 de ratón MK-3475 de Merck (Keytruda, pembrolizumab, lambrolizumab), anticuerpo anti-PD-1 de AnaptysBio conocido como ANB011, anticuerpo MDX-1 106 (ONO-4538), anticuerpo monoclonal de IgG4 humana de Bristol-Myers Squibb nivolumab (Opdivo®, BMS-936558, MDX1106), AMP-514 y AMP-224 de AstraZeneca, y Pidilizumab (CT-011) de CureTech Ltd;

[0332] Inhibidores de CTLA-4 tales como anticuerpo anti-CTLA-4 de Bristol Meyers Squibb ipilimumab (también conocido como Yervoy®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), clon de anticuerpo anti-CTLA4 9H10 de Millipore, tremelimumab de Pfizer (CP-675,206, ticilimumab), y clon de anticuerpo anti-CTLA4 BNI3 de Abcam;

[0333] Inhibidores de LAG3 tales como el clon de anticuerpo anti-Lag-3 eBioC9B7W (C9B7W) de eBioscience, anticuerpo anti-Lag3 LS-B2237 de LifeSpan Biosciences, IMP321 (ImmuFact) de Immutep, anticuerpo anti-Lag3 BMS-986016, y el anticuerpo quimérico de LAG-3 A9H12;

[0334] Inhibidores de B7-H3 tales como MGA271;

[0335] Inhibidores de KIR tales como Lirilumab (IPH2101);

[0336] Inhibidores de CD137 tales como urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), PF-05082566 (anti-4-1BB, PF-2566, Pfizer), o XmAb-5592 (Xencor);

[0337] Inhibidores de PS tales como Bavituximab;

[0338] e inhibidores como un anticuerpo o fragmentos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, humanizado o quimérico) de los mismos, moléculas de ARNi, o moléculas pequeñas para TIM3, CD52, CD30, CD20, CD33, CD27, OX40, GITR, ICOS, BTLA (CD272), CD160, 2B4, LAIR1, TIGHT, LIGHT, DR3, CD226, CD2, o SLAM.

[0339] En algunos casos, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra en combinación con pembrolizumab, nivolumab, tremelimumab, o ipilimumab.

[0340] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente invención se administra con un anticuerpo tal como alemtuzumab, trastuzumab, ibritumomab tiuxetan, brentuximab vedotin, ado-trastuzumab emtansina, o blinatumomab.

[0341] En algunos casos, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agonista de receptor. En algunos casos, el

agonista de receptor comprende un ligando de receptor tipo Toll (TLR). En algunos casos, el ligando de TLR comprende TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, o TLR9. En algunos casos, el ligando de TLR comprende un ligando sintético como, por ejemplo, Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, Poly I:C, poly A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, o Flagellin. En algunos casos, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra con uno o más agonistas de TLR seleccionados entre TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, y TLR9. En algunos casos, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra con uno o más agonistas de TLR seleccionados entre Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, Poly I:C, poly A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, y Flagellin.

[0342] En algunas formas de realización, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se usa para una activación y/o expansión ex vivo de una transferencia de células T autóloga y/o alogénicas. En tales casos, el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se usa para activar y/o expandir una muestra que comprende células T autólogas y/o alogénicas y el conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) opcionalmente se retira de la muestra antes de administrar la muestra a un sujeto que lo necesita.

[0343] En algunas formas de realización, un conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) se administra en combinación con cirugía.

Desarrollo de terapias celulares adoptivas

[0344] La presente invención divulga, en algunas formas de realización, métodos para generar una composición de terapia celular adoptivas de utilidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descripto en la presente (*por ejemplo,* una enfermedad o trastorno proliferativo, una infección patógena, y/o una enfermedad o trastorno autoinmune) en un sujeto que lo necesita, que comprende: a) proporcionar células inmunes obtenidas de un sujeto que lo necesita; b) poner en contacto las células inmunes con un polipéptido de IL-2 modificado, un conjugado de IL-2, una proteína de unión a IL-2Rβγ, o un activador de la célula inmune, en donde la célula inmune comprende una célula CD4+ cooperadora, una célula efectora CD8+ naïve y con memoria, una célula T citotóxica CD8+, una célula T supresora, una célula asesina natural (NK), o una célula T asesina natural (NKT). En algunas formas de realización, la célula inmune está diseñada para expresar además un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunos casos, el polipéptido de IL-2 modificado, el conjugado de IL-2, la proteína de unión a IL-2Rβγ, o el activador de la célula inmune comprende los productos de manufactura divulgados en la presente. En algunos casos, los métodos de generación de la terapia celular adoptiva se ejecutan utilizando los kits descriptos en la presente. En algunas formas de realización, el sujeto es tratado con la terapia celular adoptiva, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la terapia celular

adoptiva. En algunos casos, el sujeto es diagnosticado con la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la terapia celular adoptiva es efectiva para tratar la enfermedad o trastorno en el sujeto. En algunos casos, la enfermedad o trastorno comprende una enfermedad autoinmune. En algunas formas de realización, el conjugado de IL-2 es un conjugado de cualquiera de las SEQ ID NOS. 5-244.

[0345] En algunos casos, el peso molecular del PEG es efectivo para mejorar el proceso de elaboración del polipéptido de IL-2 o el conjugado de IL-2 como un reactivo para terapias celulares adoptivas. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG mejora la solubilidad del polipéptido de IL-2 o conjugado de IL-2. En algunos casos, el peso molecular del PEG mejora el proceso de purificación de la terapia celular adoptiva. En algunos casos, el peso molecular del PEG mejora la estabilidad del polipéptido de IL-2 o el conjugado de IL-2.

[0346] La presente invención divulga, en algunas formas de realización, métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una terapia celular adoptiva descripta en la presente. En algunos casos, la terapia celular adoptiva se desarrolla usando los métodos descriptos en la presente. En algunos casos, la terapia celular adoptiva se administra al sujeto además del conjugado de citocina (por ejemplo, el conjugado de IL-2) descripto en la presente. En algunos casos, el conjugado de citocina se administra antes de la terapia celular adoptiva. En algunos casos, el conjugado de citocina se administra luego de la terapia celular adoptiva. En algunos casos, la terapia celular adoptiva es efectiva para expandir una población de células inmunes en el sujeto (*por ejemplo,* poblaciones de células CD4+ cooperadoras, células efectoras CD8+ naïve y con memoria, células NK, y/o células NKT, y una población de células Treg).

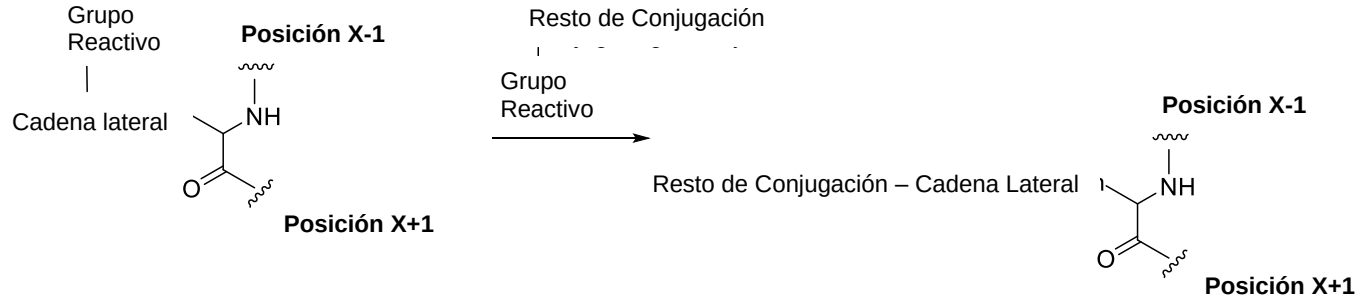
Química de conjugación

[0347] Se utilizan diversas reacciones de conjugación para conjugar los enlazadores, restos de conjugación y aminoácidos no naturales incorporados en péptidos de citocina descriptos en la presente. Tales reacciones de conjugación son a menudo compatibles con condiciones acuosas, como las reacciones "bioortogonales". En algunas formas de realización, las reacciones de conjugación están mediadas por reactivos químicos 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 está descripta en Gong, Y., Pan, L. Tett. Lett. 2015, 56, 2123. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación utilizada en la presente está descripta en Chen, X.; Wu. Y-W. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 5417.

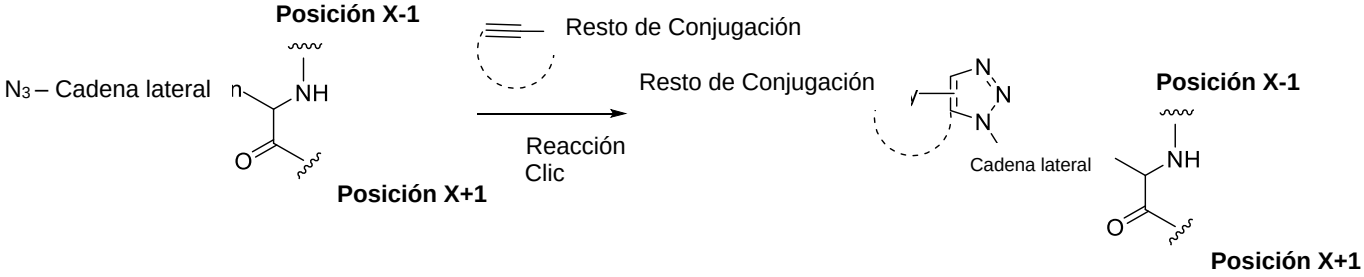
[0348] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. En algunas formas de realización, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar comprende la reacción de una azida y una fosfina

(reacción de "clic"). En algunas formas de realización, la reacción de conjugación es catalizada por cobre. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente da como resultado un péptido de citocina que comprende un enlazador o resto de conjugación unido a través de un triazol. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de una azida con una olefina en tensión. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de una azida con un alquino en tensión. En algunas formas de realización, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende la reacción de una azida con un cicloalquino, por ejemplo DBCO.

[0349] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende:

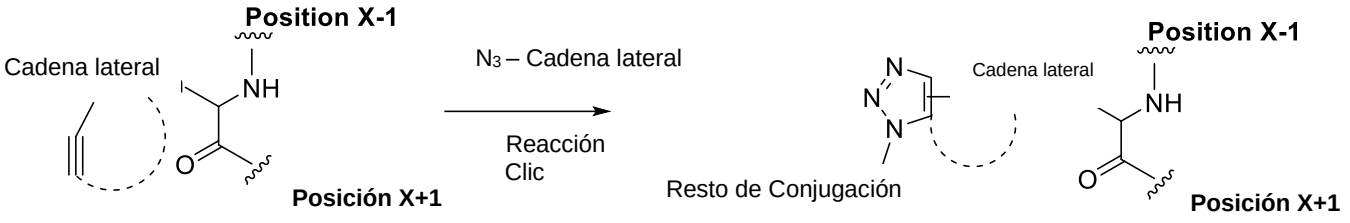


en donde X es la posición en el conjugado de IL-2 que comprende un aminoácido no natural, tal como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 5 a 19 y 79 a 93. En algunas formas de realización, el resto de conjugación comprende un polímero soluble en agua. En algunas formas de realización, un grupo reactivo comprende un alquino o azida. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende:

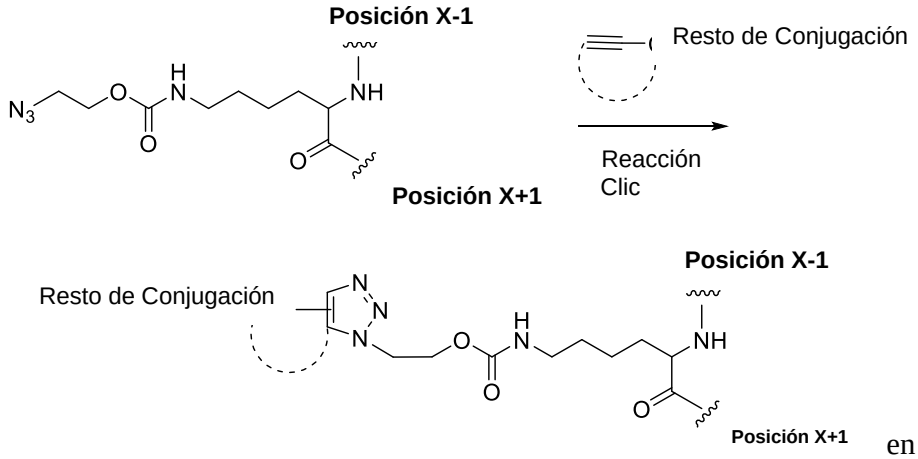


en donde X es la posición en el conjugado de IL-2 que comprende un aminoácido no natural, tal como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 5 a 19 y 79 a 93. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende:



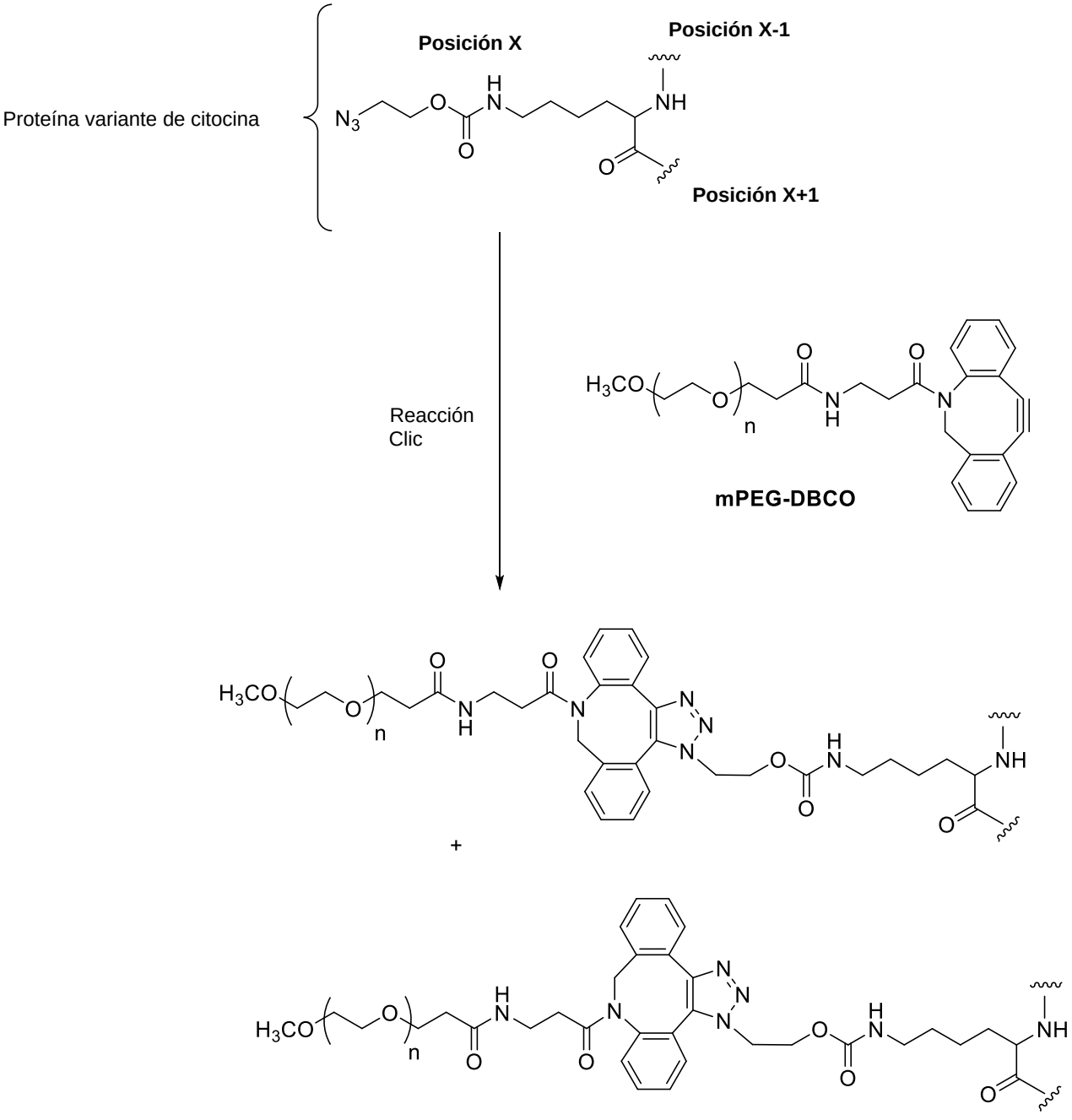


en donde X es la posición en el conjugado de IL-2 que comprende un aminoácido no natural, tal como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 5 a 19 y 79 a 93. En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende:

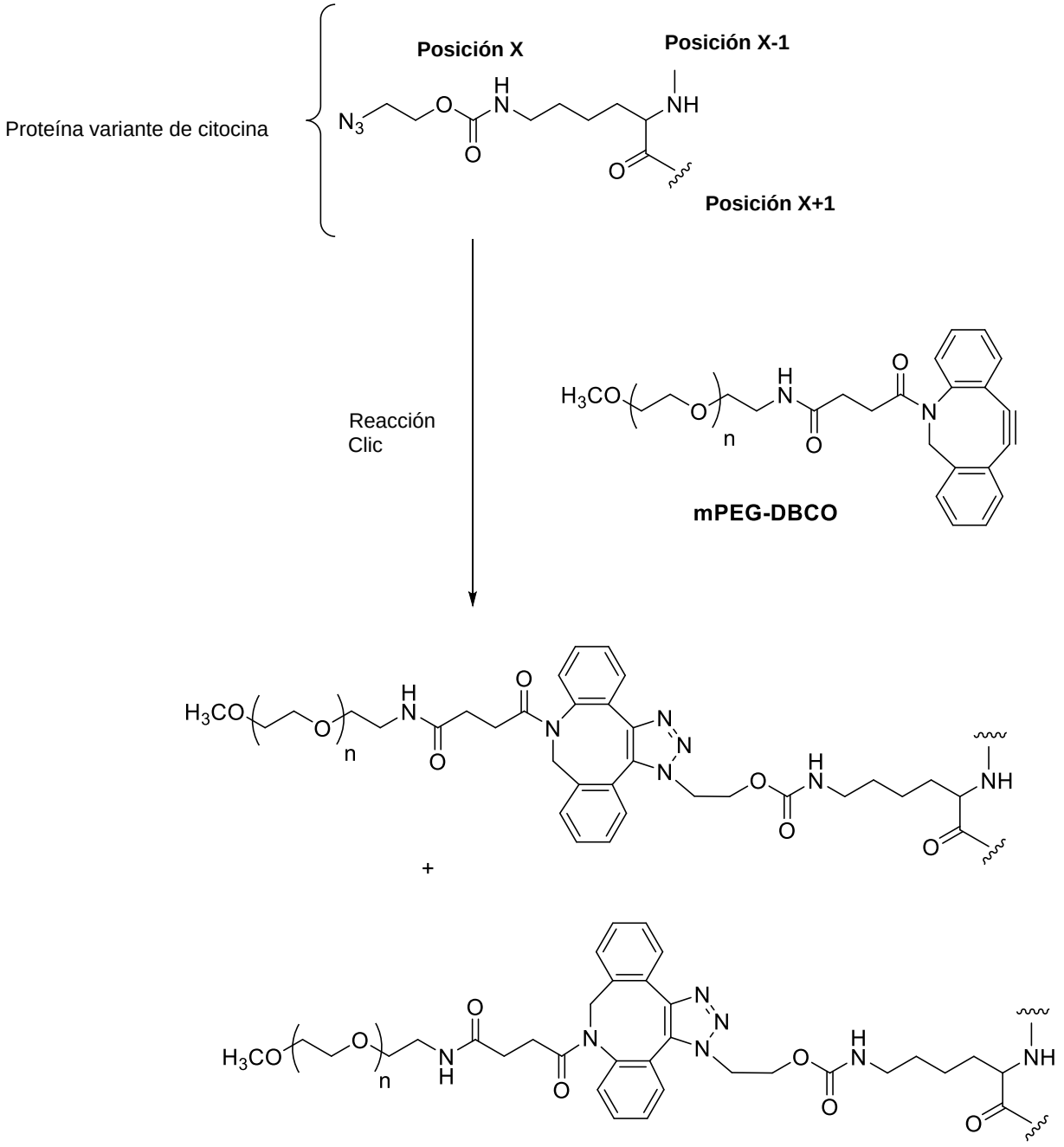


en donde X es la posición en el conjugado de IL-2 que comprende un aminoácido no natural, tal como en cualquiera de las SEQ ID NOS: 5 a 19 y 79 a 93.

[0350] En algunas formas de realización descriptas en la presente, una reacción de conjugación descripta en la presente comprende una reacción de cicloadición entre un resto azida, como el contenido en una proteína que contiene un residuo de aminoácido derivado de *N*6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK), y un cicloalquino en tensión, 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 el experto en la técnica.



Proteínas variantes de Azk_PEG Citocina



Proteínas variantes de Azk_L1_PEG Citocina

[0351] Las reacciones de conjugación, como una reacción clic descripta en la presente, pueden generar un solo regioisómero, 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 los Polipéptidos de Citocina

[0352] En algunos casos, los conjugados de IL-2 descriptos en la presente, que contienen una mutación de aminoácido natural o una mutación de aminoácido no natural, se generan por vía recombinante o se sintetizan químicamente. En algunos casos, los conjugados de IL-2 descriptos en la presente se generan por vía recombinante, por ejemplo, mediante un sistema de célula huésped, o en un sistema libre de células.

[0353] En algunos casos, los conjugados de IL-2 se generan por vía recombinante mediante un sistema de célula huésped. En algunos casos, la célula huésped es una célula eucariota (por ejemplo, una célula de mamífero, células de insecto, células de levadura o una célula vegetal) o una célula procariota (por ejemplo, bacteria gram-positiva o una bacteria gram-negativa). 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 que 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 división celular.

[0354] Los ejemplos de células huésped de mamíferos incluyen la línea celular 293T, línea celular 293A, línea celular 293FT, células 293F, células 293 H, células A549, células MDCK, células CHO DG44, células CHO-S, células CHO-K1, células Expi293F ™, la línea celular Flp-In™ T-REx™ 293, la línea celular Flp-In™-293, la línea celular Flp-In™-3T3, la línea celular Flp-In™-BHK, la línea celular Flp-In™-CHO, la línea celular Flp-In™-CV-1, la línea celular Flp-In™-Jurkat, células FreeStyle™ 293-F, células FreeStyle™ CHO-S, la línea celular GripTite™ 293 MSR, la línea celular GS-CHO, células HepaRG™, la línea celular T-REx™ Jurkat, células Per.C6, la línea celular T-REx™-293, la línea celular T-REx™-CHO, y la línea celular T-REx™-HeLa.

[0355] En algunas formas de realización, una célula huésped eucariota es una célula huésped de insecto. Los ejemplos de células huésped del insecto incluyen las células S2, Sf9, Sf21 de *Drosophila*, las células High Five™, y las células expresSF+®.

[0356] En algunas formas de realización, una célula huésped eucariota es una célula huésped de levadura. Los ejemplos de células huésped de levadura incluyen las cepas de levadura Pichia pastoris como GS115, KM71H, SMD1168, SMD1168H y X-33, y la cepa de levadura Saccharomyces cerevisiae como INVSc1.

[0357] 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. Los ejemplos de líneas celulares vegetales incluyen cepas de Chlamydomonas reinhardtii 137c, o Synechococcus elongatus PPC 7942.

[0358] En algunas formas de realización, una célula huésped es una célula huésped procariota. Los ejemplos de células huésped procariotas incluyen BL21, Mach1™, DH10B™, TOP10, DH5α, DH10Bac™, OmniMax™, MegaX™, DH12S™, INV110, TOP10F', INVαF, TOP10/P3, ccdB Survival, PIR1, PIR2, Stbl2™, Stbl3™, o Stbl4™.

[0359] En algunos casos, las moléculas de ácido polinucleico o vectores adecuados para la producción de un polipéptido de IL-2 descripto en la presente incluyen cualquier vector adecuado derivado de una fuente eucariota o procariota. Los ejemplos de moléculas o vectores de ácido polinucleico incluyen vectores de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), insectos, levadura (por ejemplo, *Pichia pastoris*), algas, o mamíferos. Los vectores bacterianos incluyen, por ejemplo, pACYC177, pASK75, la serie de vectores pBAD, la serie de vectores pBADM, la serie de vectores pET, la serie de vectores pETM, la serie de vectores pGEX, pHAT, pHAT2, pMal-c2, pMal-p2, la serie de vectores pQE, pRSET A, pRSET B, pRSET C, la 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.

[0360] Los vectores de insectos incluyen, por ejemplo, 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, los vectores FLAG tales como pPolh-FLAG1 o pPolh-MAT 2, los vectores MAT tales como pPolh-MAT1, o pPolh-MAT2.

[0361] Los vectores de levadura incluyen, por ejemplo, el vector Gateway® pDEST™ 14, el vector Gateway® pDEST™ 15, el vector Gateway® pDEST™ 17, el vector Gateway® pDEST™ 24, el vector Gateway® pYES-DEST52, el vector de destino pBAD-DEST49 Gateway®, el vector pAO815 de *Pichia*, el vector pFLD1 de *Pichi pastoris*, el vector pGAPZA, B, & C de *Pichia pastoris*, el vector pPIC3.5K de *Pichia*, el vector pPIC6 A, B, & C de *Pichia*, el vector pPIC9K de *Pichia*, pTEF1/Zeo, el vector de levadura pYES2, el vector de levadura pYES2/CT, el vector de levadura pYES2/NT A, B, & C, o el vector del levadura pYES3/CT.

[0362] Los vectores de algas incluyen, por ejemplo, el vector pChlamy-4 o el vector MCS.

[0363] Los vectores de mamíferos incluyen, por ejemplo, vectores de expresión transitoria o vectores de expresión estable. Los ejemplos de vectores de expresión transitoria de mamíferos incluyen p3xFLAG-CMV 8, pFLAG-Myc-CMV 19, pFLAG-Myc-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-Myc-CMV 24, pCMV-FLAG-MAT1, pCMV-FLAG-MAT2, pBICEP-CMV 3, o pBICEP-CMV 4. Los ejemplos de vectores de expresión estable de mamíferos incluyen pFLAG-CMV 3, p3xFLAG-CMV 9, p3xFLAG-CMV 13, pFLAG-Myc-CMV 21, p3xFLAG-Myc-CMV 25, pFLAG-CMV 4, p3xFLAG-CMV 10, p3xFLAG-CMV 14, pFLAG-Myc-CMV 22, p3xFLAG-Myc-CMV 26, pBICEP-CMV 1, o pBICEP-CMV 2.

[0364] En algunos casos, se usa un sistema libre de células para la producción de un polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2) descripto en la presente. En algunos casos, un sistema libre de células comprende una mezcla de componentes citoplasmáticos y/o nucleares de una célula y es adecuado para la síntesis de ácidos nucleicos in vitro. En algunos casos, un sistema libre de células utiliza componentes de células procariotas. En otros casos, un sistema libre de células utiliza componentes de células eucariotas. La síntesis de ácidos nucleicos se obtiene en un sistema libre de células basado, por ejemplo, en células de Drosophila, óvulos de Xenopus, Arqueas o células HeLa. Los ejemplos de sistemas libres de células incluyen el sistema E. coli S30 Extract, el sistema E. coli T7 S30, o PURExpress®, XpressCF, y XpressCF+.

[0365] Los sistemas de traducción libres de células comprenden diversos componentes como plásmidos, ARNm, ADN, ARNt, sintetasas, factores de liberación, ribosomas, proteínas chaperonas, factores de elongación e iniciación de la traducción, aminoácidos naturales y/o no naturales, y/u otros componentes utilizados para la expresión de proteínas. Dichos componentes se modifican opcionalmente para mejorar los rendimientos, aumentar la tasa de síntesis, aumentar la fidelidad del producto proteico o incorporar aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, las citocinas descriptas en la presente se sintetizan utilizando sistemas de traducción libres de células descriptos en US 8,778,631; US 2017/0283469; US 2018/0051065; US 2014/0315245; o US 8,778,631. En algunas formas de realización, los sistemas libres de células comprenden factores de liberación modificados, o incluso la eliminación de uno o más factores de liberación del sistema. En algunas formas de realización, los sistemas libres de células comprenden una concentración de proteasa reducida. En algunas formas de realización, los sistemas libres de células comprenden ARNts modificados con codones reasignados utilizados para codificar aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, sintetasas descriptas en la presente para la incorporación de aminoácidos no naturales se usan en los sistemas libres de células. En algunas formas de realización, los ARNts son precargados con aminoácidos no naturales utilizando métodos enzimáticos o químicos antes de incorporarlos a un sistema de traducción libre de células. En algunas formas de realización, los componentes para un sistema de traducción libre de células se obtienen a partir de organismos modificados, como bacterias, levadura u otro organismo modificado.

[0366] En algunas formas de realización, un polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2) se genera como una forma permutada circularmente, ya sea mediante un sistema de huésped de expresión o mediante un sistema libre de células.

[0367]

Producción de un polipéptido de citocina que comprende un aminoácido no natural

[0368] En la presente invención se puede utilizar un código genético ortogonal o expandido, en el que se asignan uno o más codones específicos presentes en la secuencia de ácido nucleico de un polipéptido

de citocina (por ejemplo, IL-2) para codificar el aminoácido no natural de modo que pueda incorporarse genéticamente en la citocina (por ejemplo, IL-2) usando un par de ARNt sintetasa ortogonal/ARNt. El par de ARNt sintetasa ortogonal/ARNt es capaz de cargar un ARNt con un aminoácido no natural y es capaz de incorporar ese aminoácido no natural en la cadena polipeptídica en respuesta al codón.

[0369] En algunos casos, el codón es el codón ámbar, ocre, ópalo o un codón cuatriplete. 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.

[0370] En algunos casos, el codón es un codón cuatriplete, que puede ser decodificado por un ribosoma ortogonal ribo-Q1. En algunos casos, el codón cuatriplete es el descripto en Neumann, *et al*., "Encoding multiple unnatural aminoacids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome," *Nature*, **464**(7287): 441-444 (2010).

[0371] En algunos casos, un codón usado en la presente invención 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 el descripto 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 el descripto en Ostrov *et al*., "Design, synthesis, and testing toward a 57-codon genome," *Science* **353**(6301): 819-822 (2016).

[0372] En algunos casos, se utilizan ácidos nucleicos no naturales que conducen a la incorporación de uno o más aminoácidos no naturales en la citocina (por ejemplo, IL-2). Los ejemplos de ácidos nucleicos no naturales incluyen, entre otros, uracil-5-ilo, hipoxantin-9-ilo (I), 2-aminoadenin-9-ilo, 5-metilcitosina (5-me-C), 5-hidroximetil citosina, 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-propilo 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-trifiurometilo y otros uracilos y citosinas sustituidos en 5, 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, tales como pirimidinas 5-sustituidas, azapirimidinas 6- y purinas N-2 sustituidas, purinas N-6 sustituidas, purinas O-6 sustituidas, 2-aminopropiladenina, 5-propinil uracilo, 5-propinil citosina, 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, azapirimidinas 6- y N-2, N-6 y 0- 6 purinas sustituidas, incluidas 2-aminopropiladenina, 5-propinil uracilo y 5-propinil citosina, 5-metilcitosina (5-me-C), 5- hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo, otros derivados de

alquilo 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-propinilo (-C≡C-CH_3) uracilo, 5-propinil citosina, otros derivados de alquinilo de ácidos nucleicos de pirimidina, 6-azo uracilo, 6-azo citosina, 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][l,4]benzotiazin-2(3H)-ona), abrazaderas de guanina, fenoxazina citidina (*por ejemplo* 9- (2-aminoetoxi)-H-pirimido[5,4-b][l,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, citosina arabinósido, 5-fluorocitosina, fluoropirimidina, fluorouracilo, 5,6-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 aquellos descriptos en las Patentes Estadounidenses 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. Med. 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, International Edition, 1991, 30, 613; y Sanghvi, Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke and Lebleu Eds., CRC Press, 1993, 273-288. Se pueden encontrar modificaciones de base adicionales, por ejemplo, en la Patente Estadounidense Nro. 3,687,808; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; y Sanghvi, Chapter 15, Antisense Research and Applications, páginas 289-302, Crooke and Lebleu ed., CRC Press, 1993.

[0373] En la técnica se dispone de ácidos nucleicos no naturales que comprenden varias bases heterocíclicas y varios restos de azúcar (y análogos de azúcar), y los ácidos nucleicos en algunos casos incluyen una o varias bases heterocíclicas distintas de las cinco bases principales que integran los ácidos nucleicos naturales. Por ejemplo, la base heterocíclica incluye, en algunos casos, 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 vía la posición 9, las pirimidinas vía la posición 1, las pirrolopirimidinas vía la posición 7 y las pirazolopirimidinas vía la posición 1.

[0374] En algunas formas de realización, los análogos de nucleótidos también se modifican en el resto fosfato. Los restos fosfato modificados incluyen, entre otros, aquellos con una modificación en el enlace entre dos nucleótidos y que contiene, por ejemplo, un fosforotioato, fosforotioato quiral, fosforoditioato, fosfotriéster, aminoalquilfosfotriéster, metil y otros alquil fosfonatos incluyendo 3'-alquilen fosfonato y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos incluyendo 3'-amino fosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres, y boranofosfatos. Se entiende que estos enlaces de fosfato o fosfato modificado entre dos nucleótidos son a través de un enlace 3'-5' o un enlace 2'-5', y que 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 Estadounidenses enseñan cómo preparar y usar nucleótidos que contienen fosfatos modificados e incluyen, entre otras, 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.

[0375] En algunas formas de realización, los ácidos nucleicos no naturales incluyen 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidro-nucleósidos (PCT/US2002/006460), derivados de ADN y ARN 5' sustituidos (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 monómeros 5' sustituidos preparados como el monofosfato con bases modificadas (Wang et al., Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids, 2004, 23 (1 & 2), 317-337).

[0376] 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 los nucleósidos 5'-CH_2-sustituidos 2'-O-protegidos (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 preparados para su incorporación en oligonucleótidos. en donde el nucleósido unido en 3' en el dímero (5' a 3 ') comprende un 2'-OCH_3 y un 5'-(S)-CH_3 (Mesmaeker et al., Synlett, 1997, 1287-1290). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir nucleósidos modificados 2'-sustituidos 5'-CH_2 (u O) (PCT/US92/01020). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir monómeros y dímeros de ADN y ARN de 5'-metilenefosfonato (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 2’ (US2006/0074035) y otros monómeros de 5’-fosfonato modificados (WO1997/35869). Los ácidos nucleicos no naturales pueden incluir monómeros de metilenefosfonato 5’-modificados (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, Sulfur 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 5'-fosfonato desoxirribonucleósido 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 donde la posición 5’ y/o 6' no está sustituida o está sustituida con un grupo tio-terc-butilo ($SC(CH_3)_3$) (y análogos del mismo); un grupo metileneamino (CH_2NH_2) (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).

[0377] 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 azúcar. Dichos nucleósidos con el azúcar modificado 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. Los ejemplos de anillos de ribofuranosa modificados químicamente incluyen, sin limitación, la adición de grupos sustituyentes (incluidos grupos sustituyentes 5 ' y/o 2'; puenteo de dos átomos del anillo para formar ácidos nucleicos bicíclicos (BNA); reemplazo del átomo de oxígeno del anillo ribosilo con S, N(R), o $C(R_1)(R_2)$ (R = H, alquilo C_1-C_{12} o un grupo protector); y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de azúcares químicamente modificados se pueden encontrar en WO2008/101157, US2005/0130923, y WO2007/134181.

[0378] En algunos casos, un ácido nucleico modificado comprende azúcares modificados o análogos de azúcar. Así, 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 [alfa] o [beta]. Las modificaciones de azúcar incluyen, entre otras, 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 de azúcar incluyen desoxirribonucleósidos sustituidos con 2'-O-alquilo y ribonucleósidos similares al 2'-O-etileneglicol. La preparación de estos azúcares o análogos de azúcares y los respectivos "nucleósidos" en donde dichos azúcares o análogos están unidos a una base heterocíclica (base de ácido nucleico) es conocida. También se pueden realizar modificaciones a un azúcar y combinarlas con otras modificaciones.

[0379] Las modificaciones al resto de azúcar incluyen modificaciones naturales de la ribosa y desoxi ribosa, así como modificaciones no naturales. Las modificaciones de azúcar incluyen, entre otras, 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-alquilo-O-alquilo, en donde el alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser alquilo C_1 a C_{10}, o alquenilo C_2 a C_{10} y alquinilo sustituido o insustituido. Las modificaciones del azúcar en 2' además incluyen, entre otras, $-O[(CH_2)_nO]_m\ CH_3$, $-O(CH_2)_nOCH_3$, $-O(CH_2)_nNH_2$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nONH_2$, y $-O(CH_2)_nON[(CH_2)n\ CH_3)]_2$, donde n y m oscilan entre 1 y aproximadamente 10.

[0380] Otras modificaciones en la posición de 2' incluyen, entre otras: alquilo inferior C_1 a C_{10}, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, $SO_2\ CH_3$, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo reportero, 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 en la posición 3' del azúcar en el nucleótido terminal 3' o en los oligonucleótidos unidos en 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, como CH_2 y S. Los análogos de azúcar de nucleótidos también pueden tener miméticos de azúcar como restos de ciclobutilo en lugar del azúcar de pentofuranosilo. Existen numerosas Patentes Estadounidense que enseñan la preparación de tales estructuras de azúcar modificadas y que detallan y describen una variedad de modificaciones de bases, tales como las Patentes Estadounidenses 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 una de las cuales se incorpora por completo a la presente como referencia.

[0381] Los ejemplos de ácidos nucleicos que tienen restos de azúcar modificados incluyen, sin limitación, ácidos nucleicos que comprenden grupos sustituyentes 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' además puede ser seleccionado entre alilo, amino, azido, tio, O-alilo, O-(alquilo C_1-C_{10}), 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 C_1-C_{10} sustituido o insustituido.

[0382] En ciertas formas de realización, los ácidos nucleicos descriptos en la presente incluyen uno o más ácidos nucleicos bicíclicos. En ciertas formas de realización, el ácido nucleico bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo ribosilo 4 'y 2'. En ciertas formas de realización, los ácidos nucleicos provistos en la presente incluyen uno o más ácidos nucleicos bicíclicos donde el puente comprende un ácido nucleico bicíclico 4' a 2'. Los ejemplos de tales ácidos nucleicos bicíclicos 4' a 2' incluyen, entre otros, 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 las mismas (véase la Patente Estadounidense Nro. 7,399,845); 4'-C(CH_3)(CH_3)-O-2' y análogos de la misma, (véase WO2009/006478, WO2008/150729, US2004/0171570, Patente Estadounidense Nro. 7,427,672, Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 209, 74, 118-134, y WO2008/154401). Además véase, 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. Med. 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 Estadounidenses Nros. 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 Nros. WO2004/106356, WO1994/14226, WO2005/021570, WO2007/090071, y WO2007/134181; Publicaciones de Patentes Estadounidenses Nros. US2004/0171570, US2007/0287831, y US2008/0039618; Solicitudes de Patente Provisional Estadounidense Números 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787, y 61/099,844; Solicitudes Internacionales Nros. PCT/US2008/064591, PCT US2008/066154, PCT US2008/068922, y PCT/DK98/00393.

[0383] En ciertas formas de realización, los ácidos nucleicos comprenden ácidos nucleicos enlazados. Los ácidos nucleicos se pueden enlazar 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 fósforos representativos que contienen enlaces entre ácidos nucleicos incluyen, entre otros, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato, y fosforotioatos (P=S). Los grupos de enlace inter ácidos nucleicos que no contiene fósforo representativos incluyen, entre otros, metilenmetilimino (-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-), tiodiéster (-O-C(O)-S-), tionocarbamato (-O-C(O)(NH)-S-); siloxano (-O-Si(H)$_2$-O-); y N,N*-dimetilhidrazina (-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)). En ciertas

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 modificación única. Los ácidos nucleicos no naturales pueden contener múltiples modificaciones dentro de uno o más de los restos o entre restos diferentes.

[0384] Las modificaciones del esqueleto de fosfato del ácido nucleico incluyen, entre otras, metil fosfonato, fosforotioato, fosforamidato (puenteado o no puenteado), fosfotriéster, fosforoditioato, fosfoditioato, y boranofosfato, y se pueden usar en cualquier combinación. También pueden usarse otros enlaces no fosfato.

[0385] En algunas formas de realización, las modificaciones del esqueleto (*por ejemplo*, los enlaces internucleótidos metilfosfonato, fosforotioato, fosforoamidato y fosforoditioato) puede conferir actividad inmunomoduladora al ácido nucleico modificado y/o mejorar su estabilidad *in vivo*.

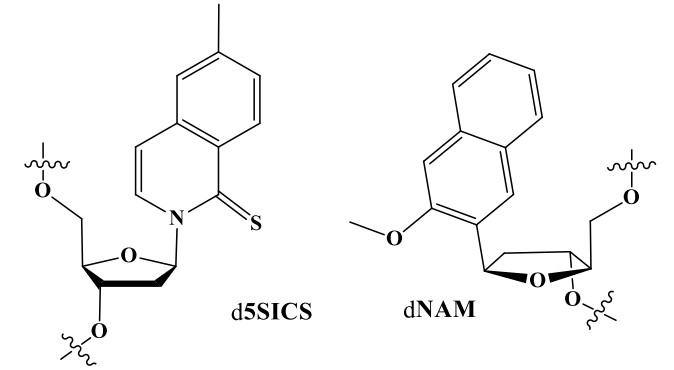
[0386] En algunos casos, un derivado de fosforo (del grupo fosfato modificado) se une al resto de azúcar o análogo de azúcar y puede ser un monofosfato, difosfato, trifosfato, alquilfosfonato, fosforotioato, fosforoditioato, fosforamidato o similar. Los ejemplos de los polinucleótidos que contienen enlaces fosfato modificados o enlaces no fosfato se pueden encontrar 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 Estadounidense Nro. 5,453,496; y Micklefield, 2001, Curr. Med. Chem. 8: 1157-1179.

[0387] 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: un enlace internucleósido aniónico; modificación de fosforamidato N3' a P5'; ADN de boranofosfato; prooligonucleótidos; enlaces internucleósidos neutros tales como metilfosfonatos; ADN ligado a amida; enlaces de metileno (metilimino); enlaces de formacetal y tioformacetal; esqueletos que contienen grupos sulfonilo; oligos morfolino; ácidos nucleicos peptídicos (PNA); y oligos de guanidina desoxirribonucleica 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 como una combinación de enlaces fosfodiéster y fosforotioato.

[0388] Los sustitutos del fosfato incluyen, por ejemplo, enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, enlaces internucleosídicos de heteroátomos mixtos y alquilo o cicloalquilo, 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); esqueletos de siloxano; esqueletos de sulfuro, sulfóxido y sulfona; esqueletos de formacetilo y tioformacetilo; esqueletos de metileno formacetilo y tioformacetilo; esqueletos que contienen alqueno; esqueletos de sulfamato; esqueletos de metilenimino y metilenhidrazino; esqueletos de sulfonato y sulfonamida; esqueletos de amida; y otros que tienen partes componentes mixtas de N, O, S y CH_2. Numerosas Patentes Estadounidenses describen cómo preparar y usar estos tipos de reemplazos de fosfato e incluyen, entre otras, las Patentes Estadounidenses Nros. 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 ser reemplazados por, por ejemplo, un enlace tipo amida (aminoetilglicina) (PNA). Las Patentes Estadounidenses Nros. 5,539,082; 5,714,331; y 5,719,262 describen cómo preparar y usar las moléculas de PNA, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia. Véase además Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500. También es posible unir otros tipos de moléculas (conjugados) a nucleótidos o análogos de nucleótidos para potenciar, por ejemplo, la absorción celular. Los conjugados se pueden unir químicamente al nucleótido o análogos de nucleótidos. Tales conjugados incluyen, entre otros, restos de lípidos 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 trietilamonio l-di-O-hexadecil-rac-glicero-S-H-fosfonato (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), una cadena de poliamina o polietilen glicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), o ácido adamantano acético (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654), un resto de palmitilo (Mishra et al., Biochem. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), o un resto de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937). Numerosas Patentes Estadounidenses divulgan la preparación de tales conjugados e incluyen, entre otras las Patentes Estadounidenses Nros. 4,828,979;

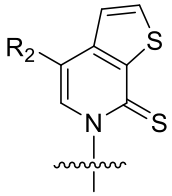
4,948,882; 5,218,105; 5,525,465; 5,541,313; 5,545,730; 5,552,538; 5,578,717, 5,580,731; 5,580,731; 5,591,584; 5,109,124; 5,118,802; 5,138,045; 5,414,077; 5,486,603; 5,512,439; 5,578,718; 5,608,046; 4,587,044; 4,605,735; 4,667,025; 4,762,779; 4,789,737; 4,824,941; 4,835,263; 4,876,335; 4,904,582; 4,958,013; 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.

[0389] En algunos casos, los ácidos nucleicos no naturales además forman pares de bases no naturales. Los ejemplos de nucleótidos no naturales capaces de formar un par de bases de ADN o ARN no naturales (UBP) 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 UBPs no naturales que pueden usarse para preparar los conjugados de IL-2 divulgados en la presente pueden encontrarse 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:



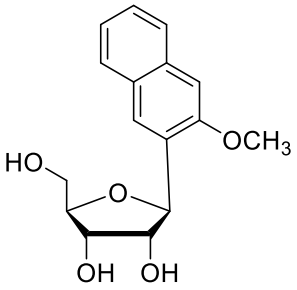
.

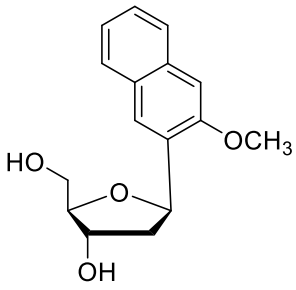
[0390] En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que pueden usarse para preparar los conjugados de IL-2 divulgados en la presente pueden ser derivados de un compuesto de la fórmula

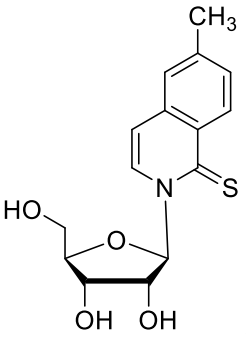


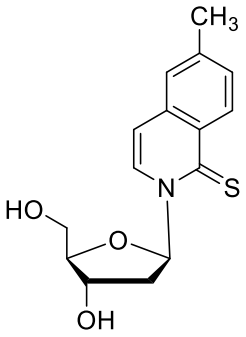
en donde R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, metoxi, metanotiol, metanoseleno, halógeno, ciano, y azido; y

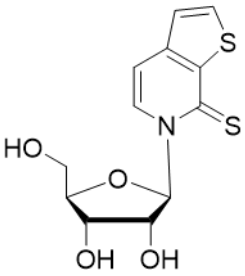
la línea ondulada indica un enlace a un ribosilo o 2'-desoxirribosilo, en donde el grupo 5'-hidroxi del resto ribosilo o 2'-desoxirribosilo está en forma libre, o está opcionalmente unido a un grupo monofosfato, difosfato o trifosfato.

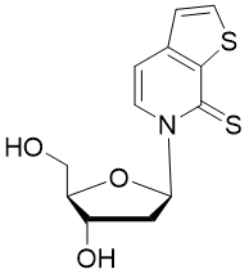
[0391] En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que se pueden usar para preparar los conjugados de IL-2 divulgados en la presente pueden derivarse de 

, 

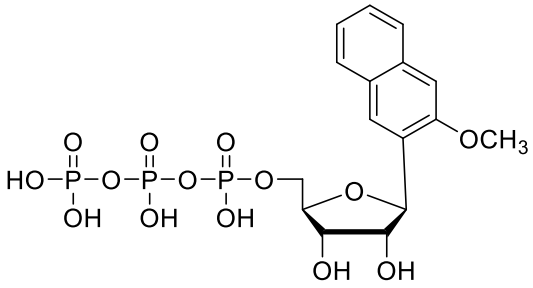
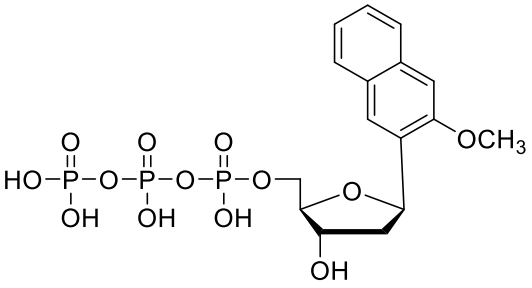
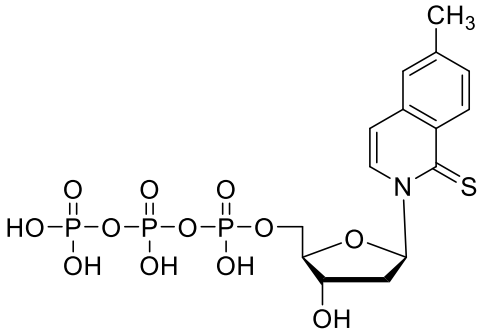
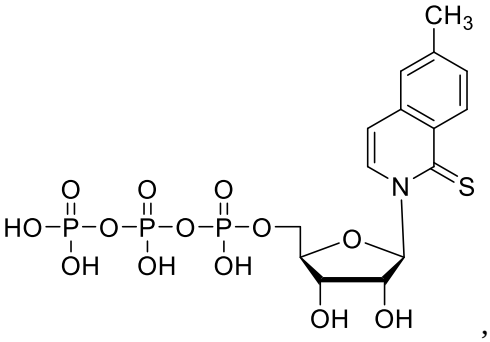
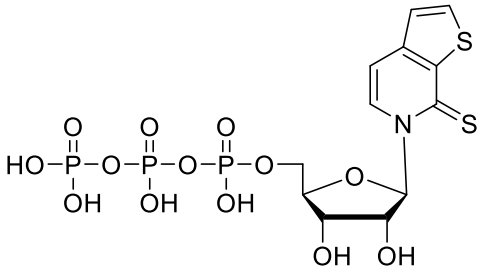
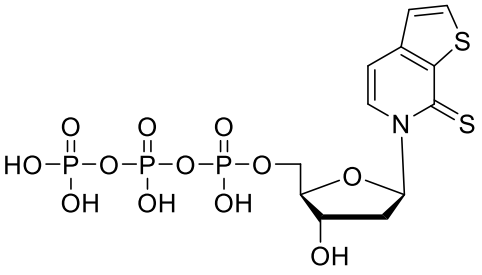
, 

, 

, 

y 

. En algunas formas de realización, los nucleótidos no naturales que se pueden usar para preparar los conjugados de IL-2 divulgados en la presente incluyen


,

,

,

,

y

, o sales de los mismos.

[0392] En algunas formas de realización, un par de bases no naturales generan un aminoácido no natural descripto en Dumas *et al.*, "Designing logical codon reassignment – Expanding the chemistry in biology," *Chemical Science*, **6**: 50-69 (2015).

[0393] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un codón sintético que comprende un ácido nucleico no natural. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina mediante un par de sintetasa/ARNt modificado ortogonal. Tales pares ortogonales comprenden una sintetasa no natural que es capaz de cargar el ARNt no natural con el aminoácido no natural, minimizando a la vez la carga de a) otros aminoácidos endógenos en el ARNt no natural y b) aminoácidos no naturales sobre otros ARNts endógenos. Tales pares ortogonales comprenden ARNts capaces de ser cargados por la sintetasa no natural, evitando a la vez ser cargados con a) otros aminoácidos endógenos mediante sintetasas endógenas. En algunas formas de realización, tales pares son identificados a partir de varios organismos, como bacterias, levaduras, arqueas o fuentes humanas. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal comprende componentes de un único organismo. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal comprende componentes de dos organismos distintos. En algunas formas de realización, un par de sintetasa/ARNt ortogonal comprende componentes que antes de

la modificación, promueven la traducción de dos aminoácidos distintos. 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 sintetasa de ácido aspártico 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 sintetasa de ácido glutámico 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 leucina sintetasa modificada. En algunas formas de realización, una sintetasa ortogonal es una isoleucina 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 ARNt ortogonal es un ARNt de alanina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de arginina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de asparagina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de ácido aspártico modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de cisteína modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de glutamina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de ácido glutámico modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es una alanina glicina modificada. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de histidina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de leucina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de isoleucina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de lisina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de metionina modificado. En algunas formas de realización, un ARNt ortogonal es un ARNt de fenilalanina modificado. En algunas formas de

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

[0394] En algunas formas de realización, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par de aminoacilo (aaRS o RS)-ARNt sintetasa-ARNt . Los ejemplos de pares aaRS-ARNt incluyen, entre otros, los pares de aaRS/ARNt de *Methanococcus jannaschii* (*Mj-Tyr*), los pares de TyrRS de *E. coli* (*Ec-Tyr*)/ARNt$_{CUA}$ de *B. stearothermophilus*, los pares de LeuRS de *E. coli* (*Ec-Leu*)/ARNt$_{CUA}$ de *B. stearothermophilus*, y los pares de pirrolisilo-ARNt. En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par de *Mj-Tyr*RS/ARNt. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par de *Mj-Tyr*RS/ARNt incluyen, entre otros, 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.

[0395] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par de *Ec-Tyr*/ARNt$_{CUA}$ o *Ec-Leu*/ARNt$_{CUA}$. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par de *Ec-Tyr*/ARNt$_{CUA}$ o *Ec-Leu*/ARNt$_{CUA}$ incluyen, entre otros, derivados de fenilalanina que contienen los sustituyentes 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.

[0396] En algunos casos, el aminoácido no natural se incorpora a la citocina (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante un par pirrolisilo-ARNt. En algunos casos, el PyIRS se obtiene de una arqueobacteria, por ejemplo, de una arqueobacteria metanogénica. En algunos casos, el PylRS se obtiene de *Methanosarcina barkeri*, *Methanosarcina mazei*, o *Methanosarcina acetivorans*. Los ejemplos de UAAs que pueden incorporarse mediante un par pirrolisilo-ARNt incluyen, entre otros, 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-enecarboxamido)lisina. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente se pueden preparar mediante el uso de *M. mazei* ARNt que se carga selectivamente con un aminoácido no natural tal como *N*6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK) mediante la pirrolisil-ARNt sintetasa de M. barkeri (*Mb*

PylRS). Los expertos en la técnica conocen otros métodos, tal como aquellos divulgados en Zhang et al., Nature 2017, 551(7682): 644-647.

[0397] En algunos casos, un aminoácido no natural se incorpora en una citocina descripta en la presente (por ejemplo, el polipéptido IL) mediante una sintetasa divulgada en US 9,988,619 y US 9,938,516.

[0398] La célula huésped en la que se introducen los constructos o vectores descriptos en la presente se cultiva o se mantiene en un medio adecuado de manera que se produzcan el ARNt, ARNt sintetasa y la proteína de interés. El medio también comprende el o los aminoácidos no naturales de modo tal que la proteína de interés incorpore el o los aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, un transportador de nucleósido trifosfato (NTT) de bacterias, plantas o algas también está presente en la célula huésped. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente se preparan mediante el uso de una célula huésped que expresa un NTT. En algunas formas de realización, el transportador de nucleótido nucleósido trifosfato utilizado en la célula huésped puede ser seleccionado entre TpNTT1, TpNTT2, TpNTT3, TpNTT4, TpNTT5, TpNTT6, TpNTT7, TpNTT8 (T. pseudonana), PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, PtNTT6 (P. tricornutum), GsNTT (Galdieria sulphuraria), AtNTT1, AtNTT2 (Arabidopsis thaliana), CtNTT1, CtNTT2 (Chlamydia trachomatis), PamNTT1, PamNTT2 (Protochlamydia amoebophila), CcNTT (Caedibacter caryophilus), RpNTT1 (Rickettsia prowazekii). En algunas formas de realización, el NTT se selecciona entre PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, y PtNTT6. En algunas formas de realización, el 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, el NTT es PtNTT4. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT5. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT6. Otros NTTs que pueden ser utilizados están descriptos en Zhang et al., *Nature* 2017, 551(7682): 644-647; Malyshev et al. *Nature* 2014 (509(7500), 385-388; y Zhang et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114:1317–1322.

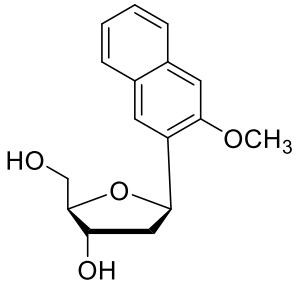
[0399] El par de ARNt sintetasa ortogonal/ARNt carga un ARNt con un aminoácido no natural e incorpora el aminoácido no natural en la cadena polipeptídica en respuesta al codón. Los ejemplos de pares de aaRS-ARNt incluyen, entre otros, los pares de (*Mj-Tyr*) aaRS de *Methanococcus jannaschii* /ARNt, los pares de TyrRS de *E. coli* (*Ec-Tyr*)/ $ARNt_{CUA}$ de *B. stearothermophilus*, los pares de LeuRS de *E. coli* (*Ec-Leu*)/ $ARNt_{CUA}$ de *B. stearothermophilus*, y los pares de pirrolisilo-ARNt. Otros pares de aaRS-ARNt que pueden ser utilizados de acuerdo con la presente incluyen aquellos derivados de *M. mazei* descriptos 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.

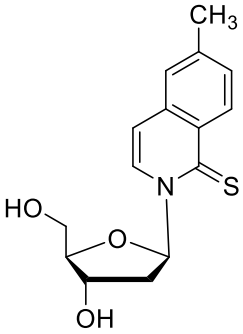
[0400] En algunas formas de realización se proporcionan métodos de preparación de los conjugados de IL-2 divulgados en la presente en un sistema celular que expresa un NTT y una ARNt sintetasa. En

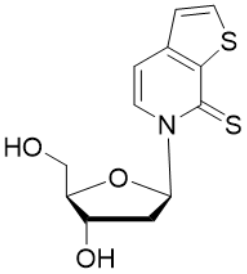
algunas formas de realización descriptas en la presente, el NTT se selecciona entre PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, y PtNTT6, y la ARNt sintetasa se selecciona entre *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, y *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT1 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT2 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT3 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT3 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT4 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT5 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*. En algunas formas de realización, el NTT es PtNTT6 y la ARNt sintetasa deriva de *Methanococcus jannaschii*, *E. coli* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*B. stearothermophilus*, o *M. mazei*.

[0401] En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente se pueden preparar en una célula, tal como *E. coli*, que comprende (a) un transportador de nucleósido trifosfato *Pt*NTT2 (que incluye una variante truncada en la que se eliminan los primeros 65 residuos de aminoácidos de la proteína de longitud completa), (b) un plásmido que comprende un oligonucleótido de doble cadena que codifica una variante de IL-2 que tiene una secuencia de aminoácidos deseada y que contiene un par de bases no naturales que comprenden un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural para proporcionar un codón en la posición deseada en la que un aminoácido no natural, tal como *N*6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK), será incorporado, (c) un plásmido que codifica un ARNt derivado de *M. mazei* y que comprende un nucleótido no natural para proporcionar un anticodón reconocido (al codón de la variante de IL-2) en lugar de su secuencia nativa, y (d) un plásmido que codifica un pirrolisilo derivado de *M. barkeri* -ARNt sintetasa (*Mb* PylRS), que puede ser el mismo plásmido que codifica el ARNt o un plásmido diferente. En algunas formas de realización, la célula se suplementa además con desoxirribo trifosfatos que comprenden una o más bases no naturales. En algunas formas de realización, la célula se suplementa además con ribo trifosfatos que comprenden una o más bases no naturales. En algunas formas de realización, la célula se suplementa además con uno o más aminoácidos no naturales, como *N*6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK). En algunas formas de realización, el oligonucleótido de doble cadena que codifica la secuencia del aminoácido de la variante deseada de IL-2 contiene un codón AXC en, por ejemplo, la posición 9, 16, 19, 20, 23, 26, 88, 91, 100, 109, 119, 123, 126, 127, o 131 de la secuencia que codifica la proteína que tiene la SEQ ID NO: 4 (IL-

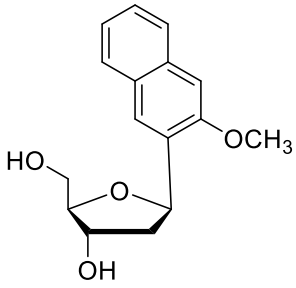
2_C125S), o en la posición 8, 15, 18, 19, 22, 25, 87, 90, 99, 108, 118, 122, 125, 126, o 130 de la secuencia que codifica la proteína que tiene la SEQ ID NO: 3 (aldesleucina), en donde X es un nucleótido no natural. En algunas formas de realización, la célula además comprende un plásmido, que puede ser el plásmido de expresión de la proteína u otro plásmido, que codifica un gen ortogonal de ARNt de *M. mazei* que comprende un anticodón GYT que coincide con AXC en lugar de su secuencia nativa, en donde Y es un nucleótido no natural que es complementario y puede ser igual o diferente al nucleótido no natural en el codón. En algunas formas de realización, el nucleótido no natural en el codón es diferente y complementario al nucleótido no natural en el anticodón. En algunas formas de realización, el nucleótido no natural en el codón es el mismo que el nucleótido no natural en el anticodón. En algunas formas de realización, el primer nucleótido no natural y el segundo nucleótido no natural del par de bases no naturales en el oligonucleótido de doble cadena pueden derivarse de

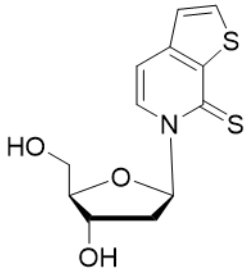


,


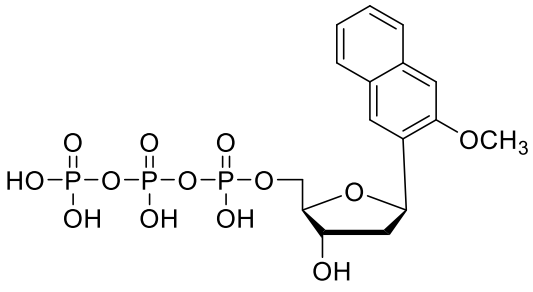
y


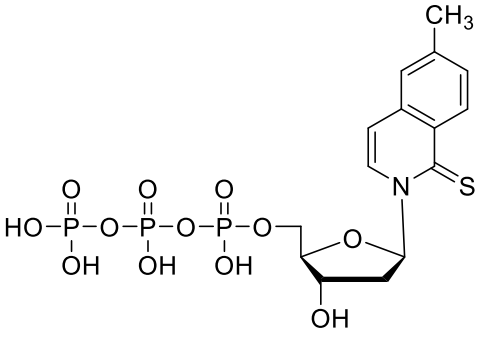
. En algunas formas de realización, el primer nucleótido no natural y el segundo nucleótido no natural del par de bases no naturales en el oligonucleótido de doble cadena pueden derivarse de



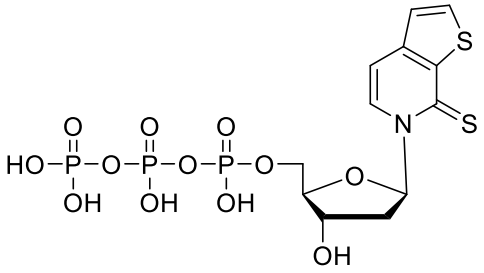
y


. En algunas formas de realización, los trifosfatos del primer y segundo nucleótidos no naturales incluyen,

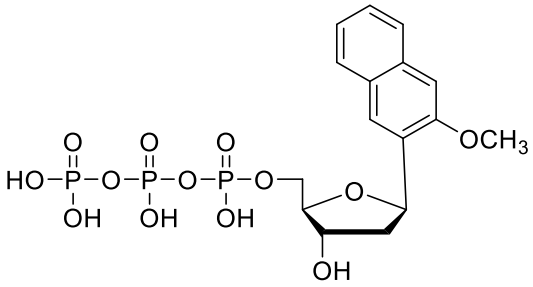


,


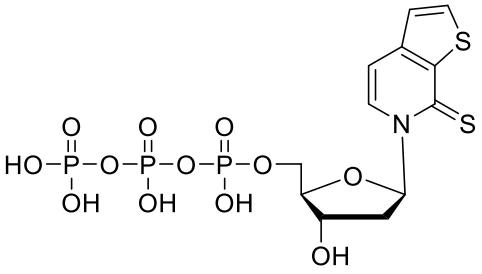
y



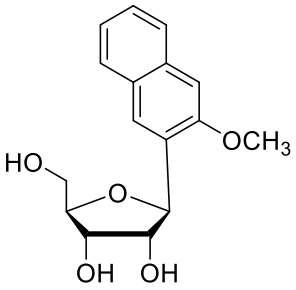
, o sales de los mismos. En algunas formas de realización, los trifosfatos del primer y segundo nucleótidos no naturales incluyen,



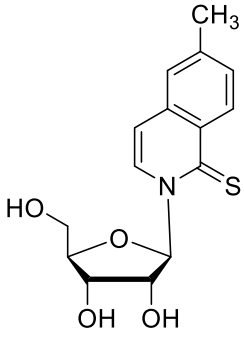
, y



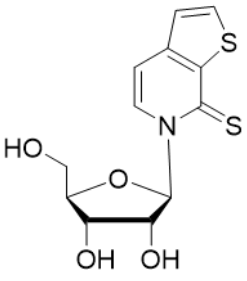
, o sales de los mismos. En algunas formas de realización, el ARNm derivado del oligonucleótido de doble cadena que comprende un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural puede comprender un codón que comprende un nucleótido no natural derivado de



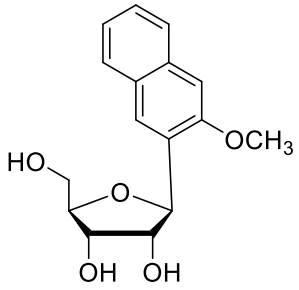
,

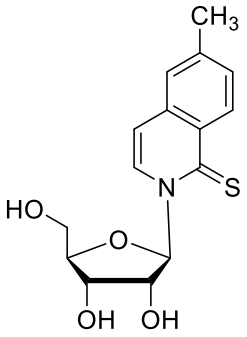


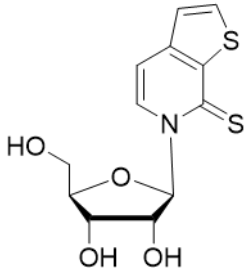
, y

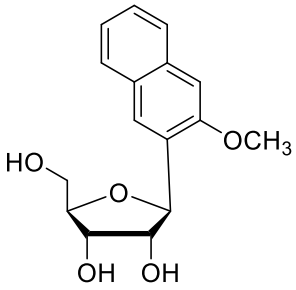


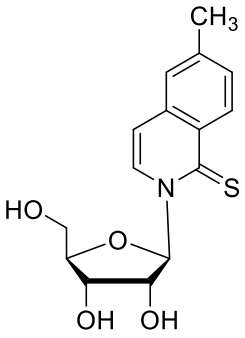
. En algunas formas de realización, el ARNt de *M. mazei* puede comprender un anticodón que comprende un nucleótido no natural que reconoce el codón que comprende el nucleótido no natural del ARNm. El anticodón en el ARNt de *M. mazei* puede comprender

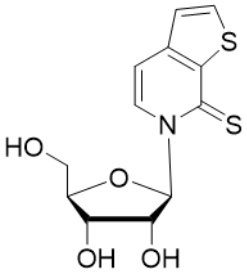
un nucleótido no natural derivado de 

, 

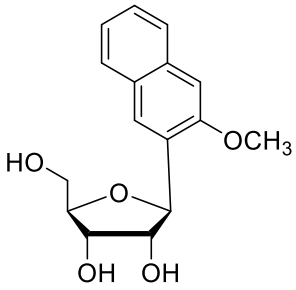
, y 

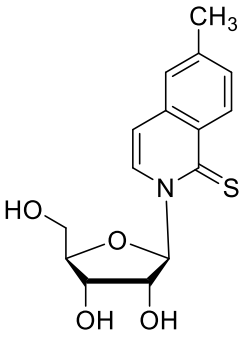
. En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de 

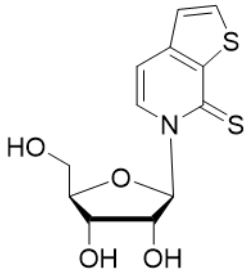
. En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de 

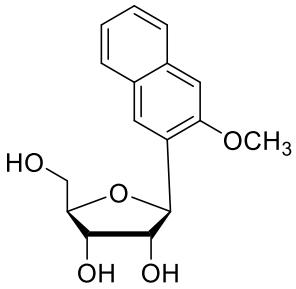
. En algunas formas de realización, el ARNm comprende un nucleótido no natural derivado de 

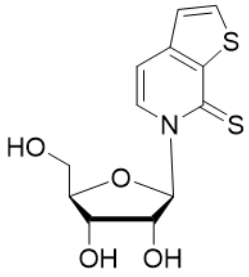
. En algunas formas de realización,

el ARNt comprende un nucleótido no natural derivado de 

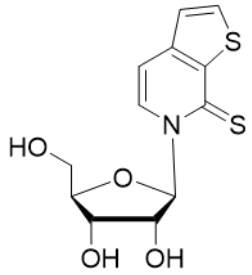
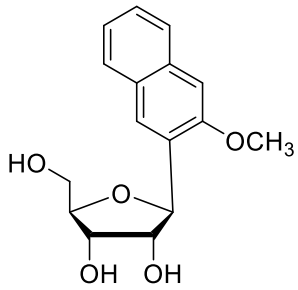
. En algunas formas de realización, el ARNt comprende un nucleótido no natural derivado de 

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

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

y el ARNt comprende un nucleótido no natural derivado de 

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

derivado de  y el ARNt comprende un nucleótido no natural derivado de  . La célula huésped se cultiva en un medio que contiene los nutrientes adecuados y se suplementa con (a) los trifosfatos de los desoxirribo nucleósidos que comprenden una o más bases no naturales que son necesarias para la replicación del o los plásmidos que codifican el gen de citocina que alberga el codón, (b) los trifosfatos de los ribo nucleósidos que comprenden una o más bases no naturales necesarias para la transcripción de (i) el ARNm correspondiente a la secuencia de codificación de la citocina y que contiene el codón que comprende una o más bases no naturales, y (ii) el ARNt que contiene el anticodón que comprende una o más bases no naturales, y (c) el o los aminoácidos no naturales a incorporar en la secuencia polipeptídica de la citocina de interés. Luego, las células huésped se mantienen en condiciones que permitan la expresión de la proteína de interés.

[0402] La proteína resultante que comprende el único o más aminoácidos no naturales, Azk por ejemplo, que se expresa puede purificarse por métodos conocidos por el experto en la técnica y se puede dejar reaccionar con un alquino, tal como DBCO que comprende una cadena de PEG que tiene un peso molecular deseado de acuerdo con la presente, bajo condiciones conocidas por el experto en la técnica, para obtener los conjugados de IL-2 divulgados en la presente. Los expertos en la técnica conocen otros métodos, tal como aquellos divulgados 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.

[0403] Alternativamente, un polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2) que comprende uno o más aminoácidos no naturales se prepara introduciendo los constructos de ácido nucleico descriptos en la presente que comprenden el ARNt y aminoacil ARNt sintetasa y que comprende una secuencia de ácido nucleico de interés con uno 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, y se suplementa (a) los trifosfatos de los desoxirribo nucleósidos que comprenden una o más bases no naturales necesarias para la replicación del o los plásmidos que codifican el gen de citocina que aloja el nuevo codón y anticodón,

(b) los trifosfatos de los ribo nucleósidos necesarios para la transcripción del ARNm que corresponde a (i) la secuencia de citocina que contiene el codón, y (ii) el ARNt ortogonal que contiene el anticodón, y (c) el o los 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 de polipéptidos en respuesta al codón no natural. Por ejemplo, uno o más aminoácidos no naturales se incorporan al polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2). Alternativamente, dos o más aminoácidos no naturales pueden incorporarse al polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2) en dos o más sitios en la proteína.

[0404] Una vez que el polipéptido de citocina (por ejemplo, IL-2) que incorpora el o los aminoácidos no naturales ha sido producido en la célula huésped puede ser extraído de la misma mediante una serie de técnicas conocidas en la técnica, que incluyen, lisis enzimática, química y/u osmótica y alteración física. El polipéptido de citoquina (por ejemplo, IL-2) se puede purificar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica tales como cromatografía preparativa de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad o cualquier otra técnica adecuada conocida por los expertos en la técnica.

[0405] 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* tal como *Drosophila melanogaster*), células de levadura, nemátodos (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. Convenientemente, la célula huésped es una célula de mamífero, como una célula humana o una célula de insecto. En algunas formas de realización, las células huésped adecuadas comprenden *E. coli*.

[0406] Otras células huésped adecuadas que pueden usarse en general en las formas de realización de la invención son las mencionadas en la sección Ejemplos. El ADN del vector se puede introducir en las células huésped mediante técnicas convencionales de transformación o transfección. De acuerdo con la presente, los términos "transformación" y "transfección" pretenden hacer referencia a una variedad de técnicas bien reconocidas para introducir una molécula de ácido nucleico extraño (por ejemplo, ADN) en una célula huésped, incluida la co-precipitación de fosfato de calcio o cloruro de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, lipofección o electroporación. Los métodos adecuados para transformar o transfectar células huésped son bien conocidos en la técnica.

[0407] Al crearse líneas celulares, generalmente se prefiere la preparación de 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 utilizada, solo una pequeña fracción de células puede integrar el

ADN extraño en su genoma. En orden a identificar y seleccionar estos integrantes, generalmente se introduce en las células huésped junto con el gen de interés un gen que codifica un marcador seleccionable (por ejemplo, de resistencia a antibióticos). 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).

[0408] En una forma de realización, los constructos descriptos en la presente se integran al genoma de la célula huésped. Una ventaja de la integración estable es que se logra la uniformidad entre las células o clones individuales. Otra ventaja es que se puede realizar la selección de los mejores productores. En consecuencia, es conveniente crear líneas celulares estables. En otra forma de realización, los constructos descriptos en la presente se transfectan en una célula huésped. Una ventaja de transfectar los constructos en la célula huésped es que se pueden maximizar los rendimientos de las proteínas. En un aspecto, se describe una célula que comprende el constructo de ácido nucleico o el vector descripto en la presente.

Composiciones y Formulaciones Farmacéuticas

[0409] En algunas formas de realización, la composición y formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran a un sujeto por múltiples vías de administración, que incluyen entre otras, parenteral, oral, bucal, rectal, sublingual, o transdérmica. En algunos casos, la administración parenteral comprende administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracerebral, intranasal, intraarterial, intra-articular, intradérmica, intravítrea, infusión 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. En algunas formas de realización, la composición y formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran a un sujeto por vía intravenosa, subcutánea, e intramuscular. En algunas formas de realización, la composición y formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran a un sujeto por vía intravenosa. En algunas formas de realización, la composición y formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran a un sujeto por vía. En algunas formas de realización, la composición y formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran a un sujeto por vía intramuscular.

[0410] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras,

formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas (por ejemplo, formulaciones de nanopartículas) y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[0411] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen un portador o materiales portadores seleccionados sobre la base de la compatibilidad con la composición de la presente y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los ejemplos de materiales portadores incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes desintegrantes, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes, y similares. Los materiales portadores farmacéuticamente compatibles incluyen, entre otros, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinil pirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, 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*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975, Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980, y *Pharmaceutical Dosage Fo*rms *and* Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

[0412] En algunos casos, la composición farmacéutica se formula como un inmunoliposoma, que comprende una pluralidad de conjugados de IL-2 unidos directa o indirectamente a la bicapa lipídica de los liposomas. Los ejemplos de lípidos incluyen, entre otros, ácido grasos; fosfolípidos; esteroles tales como colesteroles; esfingolípidos como esfingomielina; glucoesfingolípidos tales como gangliósidos, globocidas y cerebrósidos; aminas tensioactivas tales como estearil, oleil y linoleil aminas. En algunos casos, el lípido comprende un lípido catiónico. En algunos casos, el lípido comprende un fosfolípido. Los ejemplos de fosfolípidos incluyen, entre otros, ácido fosfatídico ("PA"), fosfatidilcolina ("PC"), fosfatidilglicerol ("PG"), fosfatidiletanolamina ("PE"), fosfatidilinositol ("PI"), y fosfatidilserina ("PS"), esfingomielina (incluyendo esfingomielina cerebral), 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 esfingomielina, y 1-palmitoil-2-oleoil-esfingomielina.

[0413] En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas además comprenden agentes de ajuste del pH o agentes tamponantes que incluyen ácidos tales como ácido 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 como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

[0414] En algunos casos, la formulación farmacéutica incluye una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un rango 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.

[0415] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas incluyen, entre otros, azúcares como trehalosa, sacarosa, manitol, maltosa, glucosa o sales tales como fosfato de potasio, citrato de sodio, sulfato de amonio y/u otros agentes como heparina para incrementar la solubilidad y estabilidad in vivo de los polipéptidos.

[0416] 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) que se utilizan como diluyentes en la técnica, 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 al efecto de llenar una cápsula. Tales compuestos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina como Avicel®, fosfato de calcio dibásico, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato tricálcico, fosfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización, almidón pregelatinizado, azúcar comprimible como Di-Pac® (Amstar), manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, diluyentes a base de sacarosa, azúcar de repostería, sulfato de calcio monobásico monohidrato, sulfato de calcio dihidrato, lactato de calcio trihidrato, dextratos, sólidos de cereales hidrolizados, amilosa, celulosa en polvo, carbonato de calcio, glicina, caolín, manitol, cloruro de sodio, inositol, bentonita, y similares. En algunas formas de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente se pueden usar en formulaciones farmacéuticas que comprenden histidina, sorbitol, y polisorbato 80, o cualquier combinación que dé como resultado una formulación estable y que pueda ser administrada a los sujetos que la necesiten. En una forma de realización, los conjugados de IL-2 divulgados en la presente puede presentarse como un producto farmacéutico terminado en un envase adecuado, como un vial, de la siguiente manera: conjugado de IL-2 (entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg); L-histidina (entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2 mg); L-histidina clorhidrato (entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg); sorbitol (entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 80 mg); y polisorbato 80 (entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,2 mg); con una cantidad suficiente de agua para inyección con el fin de proporcionar una formulación líquida adecuada para su uso en los métodos divulgados.

[0417] 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. Los 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 glicolato de almidón de sodio como Promogel® o Explotab®, una celulosa como un producto de madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una 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 polivinil pirrolidona reticulada, un alginato como el ácido algínico o una sal de 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, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

[0418] En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas incluyen agentes de relleno como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilen glicol, y similares.

[0419] Lubricantes y deslizantes también se incluyen opcionalmente en las formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente para prevenir, reducir o inhibir la adhesión o fricción de materiales. Los ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearil fumerato de sodio, un hidrocarburo como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales 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, leucina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000) o un metoxipolietilen glicol tal 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.

[0420] Los plastificantes incluyen compuestos utilizados para ablandar el material de microencapsulación o las película de recubrimiento para hacerlos menos quebradizos. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilen glicoles como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilen glicol, ácido oleico, trietilen celulosa y triacetina. Los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o humectantes.

[0421] Los solubilizantes incluyen compuestos como triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilen glicol 200-600, glicofurol, transcutol, propilen glicol, y dimetil isosorbida y similares.

[0422] Los estabilizantes incluyen compuestos tales como agentes antioxidantes, tampones, ácidos, conservantes y similares. Los ejemplos de estabilizantes incluyen clorhidrato de L-arginina,

trometamina, albúmina (humana), ácido cítrico, alcohol bencílico, fenol, bifosfato disódico dihidrato, propilen glicol, metacresol o m-cresol, acetato de zinc, polisorbato-20 o Tween® 20, o trometamol.

[0423] Los agentes de suspensión incluyen compuestos tales como polivinil pirrolidona, por ejemplo, polivinil pirrolidona K12, polivinil pirrolidona K17, polivinil pirrolidona K25, o polivinil pirrolidona K30, copolímero de vinil pirrolidona/vinil acetato (S630), polietilen glicol, por ejemplo, el polietilen glicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 y aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 y aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 y aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos, incluida la goma xantana, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

[0424] Los tensioactivos incluyen compuestos tales como lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. Otros tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, *por ejemplo*, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60), y alquiléteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, *por ejemplo*, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunos casos, se incluyen tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines..

[0425] Los agentes mejoradores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, metil celulosa, goma xantano, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa acetato estearato, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos y combinaciones de los mismos.

[0426] Los agentes humectantes incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilen sorbitán, monolaurato de polioxietilen sorbitán, docusato de sodio, oleato sódico, lauril sulfato de sodio, docusato sódico, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y similares.

Regímenes terapéuticos

[0427] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente se administran para aplicaciones terapéuticas. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se administra once por día, dos veces por día, tres veces por día o más. La composición

farmacéutica se administra diariamente, todos los días, día por medio, cinco días a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, dos semanas por mes, tres semanas por mes, una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, o más. La composición farmacéutica se administra durante por lo 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.

[0428] En el caso en que el estado del paciente mejore, a criterio del médico, la administración de la composición se realiza de manera continua, Alternativamente, la dosis de la composición que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente por cierto período de tiempo (es decir, "vacaciones del medicamento"). En algunos casos, la duración de las vacaciones oscila entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 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 oscila entre 10%-100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100%.

[0429] En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 5 semanas, una vez cada 6 semanas, una vez cada 7 semanas, una vez cada 8 semanas, una vez cada 9 semanas, una vez cada 10 semanas, una vez cada 11 semanas, una vez cada 12 semanas, una vez cada 13 semanas, una vez cada 14 semanas, una vez cada 15 semanas, una vez cada 16 semanas, una vez cada 17 semanas, una vez cada 18 semanas, una vez cada 19 semanas, una vez cada 20 semanas, una vez cada 21 semanas, una vez cada 22 semanas, una vez cada 23 semanas, una vez cada 24 semanas, una vez cada 25 semanas, una vez cada 26 semanas, una vez cada 27 semanas, o una vez cada 28 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada dos semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada tres semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 4 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 5 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 6 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 7 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 8 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del

conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 9 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 10 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 11 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 12 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 13 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 14 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 15 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 16 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 17 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 18 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 19 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 20 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 21 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 22 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 23 semanas. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva del conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada 24 semanas.

[0430] Una vez que se ha producido la mejora en el trastorno del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el mejoramiento de la enfermedad, trastorno o afección.

[0431] En algunas formas de realización, la cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad depende de factores como el compuesto en particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, sin embargo, se determina de forma rutinaria de una manera conocida en la técnica conforme a las circunstancias particulares del caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se está tratando. En algunos casos, la dosis deseada convenientemente se presenta en una monodosis o en forma de dosis divididas que se administran en forma simultánea (o durante un período de tiempo breve) o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0432] En algunas formas de realización, los métodos incluyen la administración de un conjugado de IL-2 a un sujeto que lo necesita a una dosis que oscila entre 1 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 2 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 4 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 6 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 8 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 10 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 12 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto¸ o entre aproximadamente 14 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 16 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 18 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 20 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 22 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 24 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 26 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 28 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 32 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 34 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 36 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto¸ o entre aproximadamente 40 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente

200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 45 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto¸ o entre aproximadamente 50 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 55 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto¸ o entre aproximadamente 60 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 65 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 70 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 75 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 80 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto¸ o entre aproximadamente 85 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 90 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 95 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 100 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 110 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 120 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 130 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 140 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 150 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 160 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 170 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre

aproximadamente 180 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o entre aproximadamente 190 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto y aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto. Los rangos anteriores son meramente sugerencias, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosis se alteran en función de una serie de variables, que no se limitan a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o trastorno a tratar, la vía de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar y el criterio del médico. En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población). y la 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 presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se utilizan para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosificación oscila dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

[0433] En algunas formas de realización, los métodos incluyen la administración de un conjugado de IL-2 a un sujeto que lo necesita a una dosis de aproximadamente 1 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o aproximadamente 2 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 4 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 6 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 8 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 10 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 12 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 14 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 16 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 18 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 20 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 22 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 24 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 26 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 28 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 30 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 32 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso

corporal del sujeto, aproximadamente 34 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 36 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 38 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 40 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 42 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 44 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 46 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 48 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 50 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 55 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 60 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 65 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 70 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 75 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 80 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 85 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 90 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 95 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 100 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 110 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 120 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 130 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 140 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 150 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 160 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 170 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 180 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, aproximadamente 190 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto, o aproximadamente 200 µg del conjugado de IL-2 por kg de peso corporal del sujeto. Los rangos anteriores son meramente sugerencias, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosis se alteran en función de una serie de variables, que no se limitan a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o trastorno a tratar, la vía de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar y el criterio del médico. En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población). y la 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 presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se utilizan para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosificación oscila dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

[0434] Los rangos anteriores son meramente sugerencias, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosis se alteran en función de una serie de variables, que no se limitan a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o trastorno a tratar, la vía de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar y el criterio del médico.

[0435] En algunas formas de realización, la toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población). y la 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 presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se utilizan para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con mínima toxicidad. La dosificación oscila dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Kits/Productos de Manufactura

[0436] La presente invención divulga, en ciertas formas de realización, kits y productos de manufactura para uso con uno o más métodos y composiciones que se describen en la presente. Tales kits incluyen un transportador, envase o contenedor que está compartimentado para recibir uno o más envases, como viales, tubos y similares, cada uno de los envases comprende uno de los elementos separados que se utilizarán en un método descripto en la presente. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. En una forma de realización, los envases se realizan a partir de una variedad de materiales como vidrio o plástico.

[0437] En algunas formas de realización, los kits comprenden productos de manufactura que resultan de utilidad para el desarrollo de terapias celulares adoptivas. En algunas formas de realización, los kits comprenden uno o más entre los polipéptidos de citocina (por ejemplo, IL-2) o conjugados de citocina (por ejemplo, IL-2) divulgados en la presente, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos descriptos en la presente para facilitar la administración de los polipéptidos de citocina (por ejemplo, IL-

2) o conjugados de citocina (por ejemplo, IL-2). Tales kits podrían incluir opcionalmente uno o más componentes accesorios que comprendan inductores de la señalización o modulación de los receptores de células T (por ejemplo, anticuerpos de punto de control, anticuerpos CD3/CD28, complejos principales de histocompatibilidad (MHC), y similares) o citocinas alternativas o agonistas de receptores de citocinas. Tales kits incluyen además opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descriptos en la presente. En algunas formas de realización, los kits comprenden una o más secuencias de ácidos polinucleicos que codifican los conjugados de IL-2 divulgados en la presente, un activador de una célula CD4+ cooperadora, célula efectora CD8+ naïve y con memoria, célula asesina natural (NK), o célula T asesina natural (NKT) y/o una composición farmacéutica de los mismos.

[0438] ***Kits y productos de manufactura para enfermedades proliferativas e infecciosas***

[0439] La presente invención divulga, en algunas formas de realización kits que comprenden un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) aislado y modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural en una posición en el polipéptido que reduce la unión entre el polipéptido de IL-2 modificado y el receptor de interleucina 2 α (IL-2Rα) pero retiene una unión significativa con el complejo de señalización del receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ) para formar un complejo de IL-2/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, la reducción en la unión a IL-2Rα comprende una disminución de la afinidad de unión de aproximadamente 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100% en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, la reducción en la unión a IL-2Rα comprende una disminución de 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, o más en relación con un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0440] La presente invención divulga, en algunas formas de realización kits que comprenden un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) aislado y modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural, en donde el polipéptido de IL-2 aislado y modificado exhibe una primera potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2βγ y una segunda potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2αβγ, y en donde la diferencia entre la potencia de señalización del primer receptor y la potencia de señalización del segundo receptor es menor que 10-veces. En algunas formas de realización, la diferencia en la potencia del señalización del receptor es menor que 5-veces, menor que 4-veces, menor que 3-veces, menor que 2-veces, o menor que 1-vez.

[0441] La presente invención divulga, en algunas formas de realización, kits que comprenden una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural en una posición en el polipéptido que reduce la unión entre el polipéptido de IL-2 modificado y el receptor de interleucina 2 α (IL-2Rα) pero retiene una unión

significativa con el complejo de señalización del receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ) para formar un complejo de IL-2/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0442] La presente invención divulga, en algunas formas de realización, kits que comprenden una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido de interleucina 2 (IL-d) modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural, en donde el polipéptido de IL-2 aislado y modificado exhibe una primera potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2βγ y una segunda potencia de señalización para un complejo de señalización IL-2αβγ, y en donde la diferencia entre la potencia de señalización del primer receptor y la potencia de señalización del segundo receptor es menor que 10-veces. En algunas formas de realización, la diferencia en la potencia de señalización del receptor es menor que 5-veces, menor que 4-veces, menor que 3-veces, menor que 2-veces, o menor que 1-vez.

[0443] ***Kits Autoinmunes y Productos de Manufactura***

[0444] La presente invención divulga, en algunas formas de realización kits que comprenden un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) aislado y modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural en una posición en el polipéptido que reduce la potencia de señalización del receptor para el receptor de interleucina 2 βγ (IL-2Rβγ) o reduces el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para el complejo IL-2/IL-2Rβ, pero retiene una activación significativa del receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde la potencia de señalización reducida del receptor se compara contra la potencia de señalización del receptor entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rβγ, y en donde el reclutamiento se compara contra el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ por parte de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0445] La presente invención divulga, en algunas formas de realización kits que comprenden un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) aislado y modificado que comprende por lo menos un aminoácido no natural en una posición en el polipéptido que aumenta el reclutamiento de una subunidad IL-2Rα para el polipéptido de IL-2 lo cual conduce a la activación del receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde el aumento en el reclutamiento se compara contra el reclutamiento de una subunidad IL-2Rα por parte de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0446] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado con la disminución en la potencia de señalización del receptor para IL-2Rβγ es capaz de expandir células T CD4+ reguladoras (Treg). En algunas formas de realización, el resto de conjugación deteriora o bloquea la potencia de señalización del receptor de IL-2 con IL-2Rβγ, o reduce el reclutamiento de la subunidad IL-2Rγ para el complejo IL-2/IL-2Rβ. En algunas formas de realización, la proliferación de las células CD4+ Treg mediante el complejo IL-2/IL-2Rαβγ modificado es equivalente o mayor que la de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el complejo de IL-2/IL-2Rαβγ modificado induce la

proliferación de las células CD4+ Treg en una población que es suficiente para modular el curso de una enfermedad en un modelo animal. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado exhibe una primera potencia de señalización para IL-2Rβγ y una segunda potencia de señalización para IL-2Rαβγ, en donde la potencia de señalización del primer receptor es por lo menos 1-vez, 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces, 500-veces, 1000-veces, o menos que la potencia de señalización del segundo receptor. En algunas formas de realización, la potencia de señalización del primer receptor del polipéptido de IL-2 modificado es menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje para IL-2Rβγ. En algunas formas de realización, la potencia de señalización del segundo receptor del polipéptido de IL-2 modificado es menor que la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 de tipo salvaje para IL-2Rαβγ. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado además proporciona un aumento en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rα para el polipéptido de IL-2 lo que conduce a la activación del receptor de interleucina 2 αβγ (IL-2Rαβγ), en donde el aumento en el reclutamiento se compara contra el reclutamiento de una subunidad IL-2Rα por parte de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado además proporciona una reducción en el reclutamiento de una subunidad IL-2Rγ para el complejo IL-2/IL-2Rβ, en donde el reclutamiento reducido se compara contra el reclutamiento de la subunidad IL-2Rβ y/o la subunidad IL-2Rγ por parte de un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje.

[0447] En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, K47, K48, A50, T51, E52, K53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, N89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, E95, E116, N119, R120, T123, A125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, K47, K48, A50, T51, E52, K53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, P82, R83, N89, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111, A112, y T113, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre K8,

K9, L12, E15, H16, L19, D20, Q22, M23, N26, D84, N88, E95, y Q126, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre K8, K9, y H16, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre Q22, N26, N88, y Q126, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre E15, D20, D84, y E95, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre L12, L19, y M23, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, la posición del por lo menos único aminoácido no natural se selecciona entre Q22 y N26, en donde la numeración del residuo de aminoácido corresponde a la SEQ ID NO: 1.

[0448] ***Kits y Productos de Manufactura en General***

[0449] En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural: es un análogo de lisina; comprende una cadena lateral aromática; comprende un grupo azido; comprende un grupo alquino; o comprende un grupo aldehído o cetona. En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural no comprende una cadena lateral aromática. En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural comprende N6-(2-azidoetoxi)-carbonil-L-lisina (AzK; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 90 en la Figura 3C), N6-(propargiloxi)-carbonil)-L-lisina (PraK; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 112 en la Figura 3C), BCN-L-lisina, norborneno lisina, TCO-lisina, metiltetrazina lisina, aliloxicarbonillisina, ácido 2-amino-8-oxononanoico, ácido 2-amino-8-oxooctanoico, p-acetil-L-fenilalanina, p-azidometil-L-fenilalanina (pAMF), p-yodo-L-fenilalanina, m-acetilfenilalanina, ácido 2-amino-8-oxononanoico, p-propargiloxifenilalanina, p-propargil-fenilalanina, 3-metil-fenilalanina, L-Dopa, fenilalanina fluorada, isopropil-L-fenilalanina, p-azido-L-fenilalanina, p-acil-L-fenilalanina, p-benzoil-L-fenilalanina, p-bromofenilalanina, p-amino-L- fenilalanina, isopropil-L-fenilalanina, O-aliltirosina, O-metil-L-tirosina, O-4-alil-L-tirosina, 4-propil-L-tirosina, fosfonotirosina, tri-O-acetil-GlcNAcp-serina, L-fosfoserina, fosfonoserina, L-3-(2-naftil)alanina, ácido 2-amino-3-((2-((3-(benciloxi)-3-oxopropil)amino)etil)selanil)propanoico, ácido 2-amino-3-(fenilselanil)propanoico, o selenocisteína. En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural comprende N6-(2-azidoetoxi)-carbonil-L-lisina (AzK; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 90 en la Figura 3C) o N6-(propargiloxi)-carbonil)-L-lisina (PraK; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 112 en la Figura 3C). En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural comprende N6-(2-azidoetoxi)-carbonil-L-lisina (AzK; cuya estructura química se ilustra como el

compuesto 90 en la Figura 3C). En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural comprende N6-(propargiloxi)-carbonil)-L-lisina (PraK; cuya estructura química se ilustra como el compuesto 112 en la Figura 3C).

[0450] En algunas formas de realización, el por lo menos único aminoácido no natural comprende un alquino que se deja reaccionar con un resto de conjugación que comprende un polímero soluble en agua comprende polietilen glicol (PEG), poli(propilen glicol) (PPG), copolímeros de etilen glicol y propilen glicol, poliol (poli) etoxilado, alcohol (poli) olefínico, (poli)vinil pirrolidona, (poli)hidroxialquilmetacrilamida, (poli)hidroxialquilmetacrilato, (poli)sacáridos, (poli) α-hidroxi ácido, alcohol (poli) vinílico, polifosfaceno, polioxazolinas (POZ), (poli) N-acriloilmorfolina, o una combinación de los mismos. En algunas formas de realización, el polímero soluble en agua comprende una molécula de PEG.

[0451] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado comprende un resto de conjugación. En algunas formas de realización, el resto de conjugación comprende un polímero soluble en agua, un lípido, una proteína, y/o un péptido. En algunas formas de realización, el polímero soluble en agua comprende polietilen glicol (PEG), poli(propilen glicol) (PPG), copolímeros de etilen glicol y propilen glicol, poliol (poli) etoxilado, alcohol (poli) olefínico, (poli)vinil pirrolidona, (poli)hidroxialquilmetacrilamida, (poli)hidroxialquilmetacrilato, (poli)sacáridos, (poli) α-hidroxi ácido, alcohol (poli) vinílico, polifosfaceno, polioxazolinas (POZ), (poli) N-acriloilmorfolina, o una combinación de los mismos. En algunas formas de realización, el polímero soluble en agua comprende una molécula de PEG.

[0452] En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el resto de conjugación comprende una molécula de PEG que se corresponde con una vida media plasmática *in vivo* más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática *in vivo* de un PEG que es más chico que el resto de conjugación. En algunos casos, el resto de conjugación comprende una molécula de PEG que se corresponde con una vida media plasmática *in vivo* más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática *in vivo* de un PEG que es más grande que el resto de conjugación.

[0453] En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada a IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la

formación del complejo del IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0454] En algunas formas de realización, la molécula de PEG es un PEG lineal. En algunas formas de realización, la molécula de PEG es un PEG ramificado. En algunas formas de realización, el PEG comprende entre aproximadamente 2,000-50,000 Daltons (Da). En algunas formas de realización, el PEG tiene un peso molecular que comprende aproximadamente 5,000 Da, 10,000 Da, 15,000 Da, 20,000 Da, 25,000 Da, 30,000 Da, 35,000 Da, 40,000 Da, 45,000 Da, o 50,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 5,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 10,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 15,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 20,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 25,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 30,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 35,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 40,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 45,000 Da. En algunos casos, el PEG es de 50,000 Da.

[0455] Los productos de manufactura provistos en la presente contienen materiales de envasado. Los ejemplos de materiales de envasado incluyen, entre otros, blísteres, frascos, tubos, bolsas, envases, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos.

[0456] Por ejemplo, el o los envases incluyen uno o más polipéptidos de IL-2 modificados que comprenden A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, o T133 donde las posiciones del residuo se corresponden con 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 35, 37, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 57, 60, 67, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 109 y 88, 110, 111, 112, 113, 116, 119, 120, 123, 125, 126, 127, 130, 131, 132, y 133 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1. En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende T37 donde las posiciones del residuo corresponden a las posiciones 9, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29, , 53, 55, 57, 60, 67, 71, 74, 75, 76, 99, 100, 101, 102, 10 116, 119, 120, 123, 125, 131, 132, y 133 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000

Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα.

[0457] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo K8 que corresponde a la posición 8 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de

un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0458] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo H15 que corresponde a la posición 15 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0459] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo V90 que corresponde a la posición 90 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0460] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo D108 en la variante N87R que corresponde a las posiciones 108 y 87 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso

molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0461] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo S124 que corresponde a la posición 124 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de

realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0462] En algunas formas de realización, el polipéptido de IL-2 modificado que comprende una mutación en el residuo S129 que corresponde a la posición 129 de la SEQ ID NO: 3, comprende un resto de conjugación que comprende un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 2,000-60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 5,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 10,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 15,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 20,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 25,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 30,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 35,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 40,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 45,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 50,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 55,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular comprende 60,000 Da. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG determina, por lo menos en parte, la vida media plasmática in vivo del polipéptido de IL-2 modificado. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más prolongada del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más pequeño. En algunos casos, el PEG se corresponde con una vida media plasmática in vivo más corta del polipéptido de IL-2 modificado, en comparación con la vida media plasmática in vivo de un PEG más grande. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la potencia de señalización del receptor del polipéptido de IL-2 modificado para los complejos de señalización IL-2βγ o IL-2αβγ. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta, ni tiene el más mínimo efecto, sobre la unión reducida deseada del polipéptido de IL-2 modificado para IL-2Rα o la unión mantenida con el complejo de señalización IL-2Rβγ, en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα. En algunas formas de realización, el peso molecular del PEG no afecta la formación del complejo de polipéptido IL-2 modificado/IL-2Rβγ,

en donde la unión reducida con IL-2Rα se compara con la unión entre un polipéptido de IL-2 de tipo salvaje e IL-2Rα

[0463] Un kit normalmente incluye etiquetas que indican el contenido y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Por lo general, también se incluirá un conjunto de instrucciones.

[0464] En una forma de realización, se coloca o se asocia una etiqueta al envase. En una forma de realización, una etiqueta está en un envase cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están adheridos, moldeados o grabados en el envase mismo, una etiqueta está asociada con un envase cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que además aloja al envase, por ejemplo, como un prospecto En una forma de realización, se utiliza una etiqueta para indicar que el contenido se empleará en una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica las instrucciones de uso del contenido, como en los métodos descriptos en la presente.

[0465] En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que a su vez contienen un compuesto provisto en la presente. El envase, por ejemplo, contiene papel metálico o plástico, como en un blíster. En una forma de realización, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para su administración. En una forma de realización, el envase o dispensador también va acompañado de un aviso asociado con el envase en cumplimiento de las normas de una dependencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, el cual refleja la aprobación oficial de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por la US Food and Drug Administration para medicamentos o el prospecto aprobado del producto. En una forma de realización, además se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente formulado en un vehículo farmacéutico compatible, las cuales se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de un trastorno indicada.

Terminología

[0466] Salvo indicación en contrario, todos los términos técnicos y científicos usados la presente tienen el mismo significado que comúnmente les asigna experto en la técnica a la que pertenece el objeto reivindicado. Debe entenderse que la descripción detallada es únicamente ilustrativa y explicativa y no limita la matera reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe tenerse en cuenta que, de acuerdo con la memoria, las formas singulares de los artículos incluyen los plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término “incluye” en todas sus variantes no es limitativo.

[0467] Si bien varias características de la invención pueden estar descriptas en el contexto de una única forma de realización, tales características pueden proporcionarse por separado o bajo cualquier combinación. Por el contrario, si bien la invención puede estar descripta en el contexto de formas de realización independientes, también puede ser llevada a la práctica en una forma de realización única.

[0468] La referencia en la memoria a “algunas formas de realización”, “una forma de realización” u “otras formas de realización” significa que una característica, estructura o elemento en particular descripto en conexión con las formas de realización queda incluido en por lo menos algunas formas de realización, pero no necesariamente en todas.

[0469] De acuerdo con la presente, los rangos y cantidades se pueden expresar como "aproximadamente" un valor o rango en particular. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por tanto, “aproximadamente 5 μL” significa “aproximadamente 5 μL” y también “5 μL”. Generalmente, el término “aproximadamente” incluye una cantidad que se esperaría estuviera dentro del error experimental, como por ejemplo, dentro del 15%, 10% o 5%.

[0470] Los títulos de las secciones que se utilizan en esta memoria son únicamente para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia descripta.

[0471] De acuerdo con la presente, los términos "individuo(s)", "sujeto(s)" y "paciente(s)" hacen referencia a cualquier mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el mamífero es un no 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, un practicante de enfermería, un asistente médico, un enfermero o trabajador de cuidados paliativos).

[0472] De acuerdo con la presente, el término “significativo” en referencia a la afinidad de unión significa un cambio en la afinidad de unión de la citocina (por ejemplo, polipéptido de IL-2) suficiente para impactar en la unión de la citocina (por ejemplo, polipéptido de IL-2) a un receptor diana. En algunos casos, el término hace referencia a un cambio de por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o más. En algunos casos, el término hace referencia a un cambio de por lo menos 2-veces, 3-veces, 4-veces, 5-veces, 6-veces, 7-veces, 8-veces, 9-veces, 10-veces, 50-veces, 100-veces, 500-veces, 1000-veces, o más.

[0473] En algunos casos, el término “significativo” en referencia a la activación de una o más poblaciones de células a través un complejo de señalización de citocina, 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 citocina.

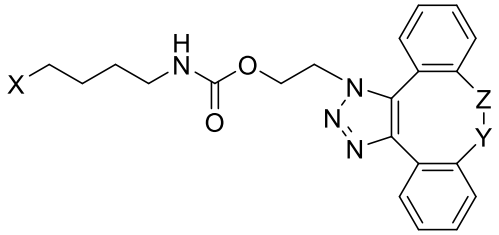
[0474] De acuerdo con la presente, el término “potencia” hace referencia a la cantidad de una citocina (por ejemplo, polipéptido de IL-2) necesaria para producir un efecto buscado. En algunos casos, el término “potencia” hace referencia a la cantidad de citocina (por ejemplo, polipéptido de IL-2) necesaria para activar un receptor de citocina diana (por ejemplo, receptor de IL-2). En otros casos, el término "potencia" hace referencia a la cantidad de citocina (por ejemplo, polipéptido de IL-2) necesaria para activar una población de células diana. En algunos casos, la potencia se mide como ED50 (dosis efectiva 50), o la dosis necesaria 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.

[0475] De acuerdo con la presente, un “conjugado de IL-2” es un polipéptido de IL-2 unido (como a través de un enlazador) a un resto de conjugación, por ejemplo, que comprende un grupo PEG; el conjugado de IL-2 puede estar aunque no necesariamente en forma de una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable. Según lo descripto en detalle en otras secciones de la presente, el polipéptido de IL-2 puede comprender un aminoácido no natural, que puede server como el sitio de union al resto de conjugación.

Formas de realización numeradas

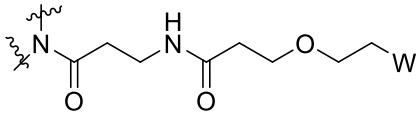
[0476] La presente invención incluye las siguientes formas de realización ni limitativas numeradas:

Forma de Realización 1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

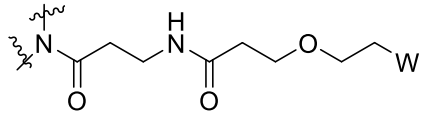


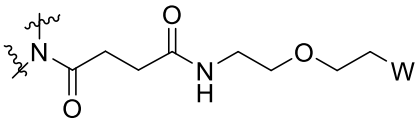
Fórmula (I);

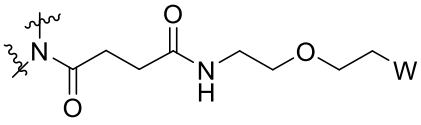
en donde:

Z es CH_2 y Y es 

;

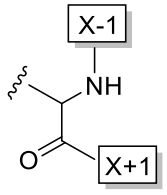
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

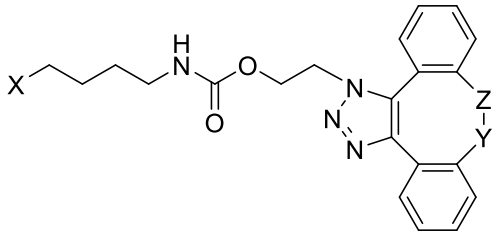
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:

 ;

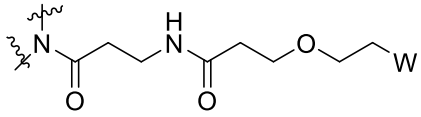
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

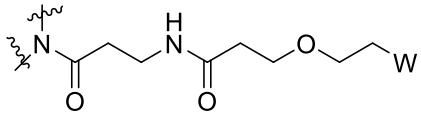
Forma de Realización 1.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

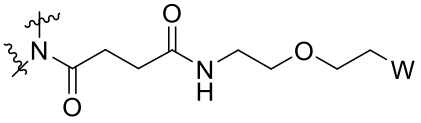


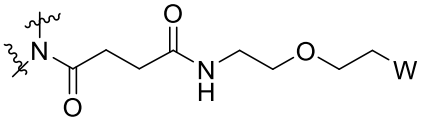
Fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 y Y es  ;

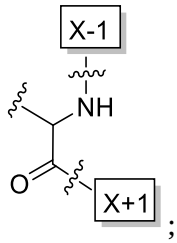
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

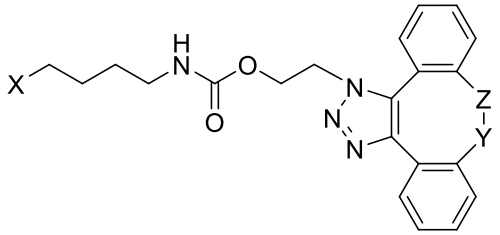
X tiene la estructura:

 ;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

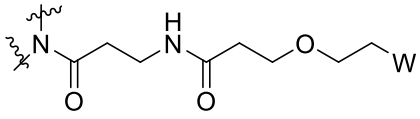
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

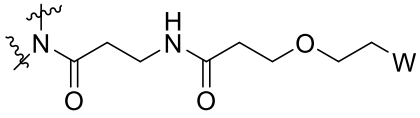
Forma de Realización 2. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

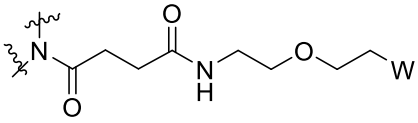


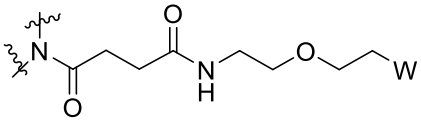
Fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 y Y es  ;

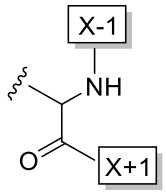
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 y Y es  ; o

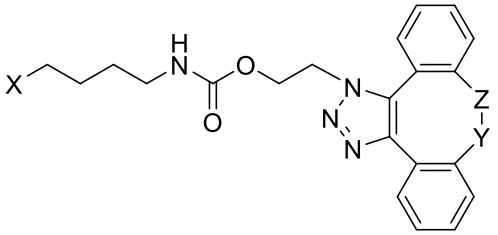
Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa;

X tiene la estructura:

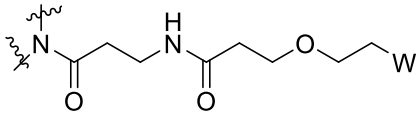
 ; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

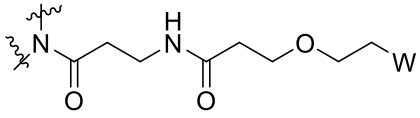
Forma de Realización 2.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

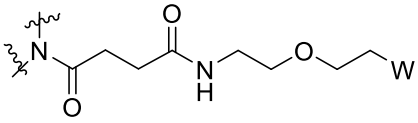


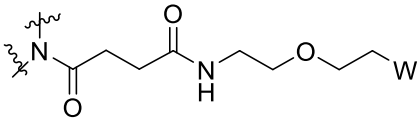
Fórmula (I);

en donde:

Z es CH_2 y Y es  ;

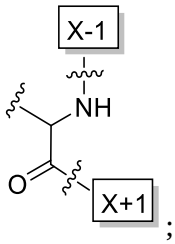
Y es CH_2 y Z es  ;

Z es CH_2 y Y es  ; o

Y es CH_2 y Z es  ;

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa;

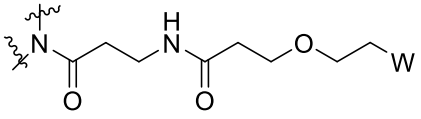
X tiene la estructura:

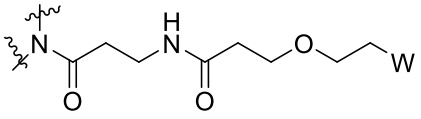


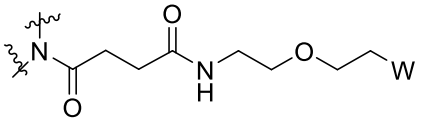
;

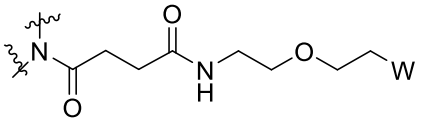
X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

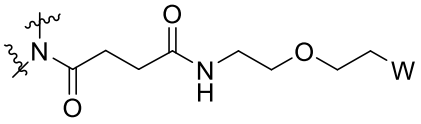
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 3. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-2.1 en donde Z es CH_2 y Y es  .

Forma de Realización 4. El conjugado de IL-2 de 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-2 de cualquiera de las formas de realización 1-2.1 en donde Z es CH_2 y Y es  .

Forma de Realización 6. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-2.1 en donde Z es CH_2 y Y es  , y W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa.

Forma de Realización 7. El conjugado de IL-2 de 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-2 de cualquiera de las formas de realización 1-2.1 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 20kDa, 30kDa, 40kDa, o 50kDa.

Forma de Realización 9. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-1.1 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 10. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-1.1 en donde el grupo PEG tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 11. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-1.1, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132.

Forma de Realización 12. El conjugado de IL-2 de 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130.

Forma de Realización 13. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 12, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130.

Forma de Realización 14. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K8.

Forma de Realización 15. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H15.

Forma de Realización 16. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L18.

Forma de Realización 17. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D19.

Forma de Realización 18. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es M22.

Forma de Realización 19. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N25.

Forma de Realización 20. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N87.

Forma de Realización 21. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es V90.

Forma de Realización 22. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es E99.

Forma de Realización 23. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D108 en la variante N87R.

Forma de Realización 24. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N118.

Forma de Realización 25. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T122.

Forma de Realización 26. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es S124.

Forma de Realización 27. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 13, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T130.

Forma de Realización 28. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 2, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133.

Forma de Realización 29. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 28, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo

Forma de Realización 30. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 29, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131.

Forma de Realización 31. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K9.

Forma de Realización 32. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es H16.

Forma de Realización 33. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es L19.

Forma de Realización 34. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D20.

Forma de Realización 35. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es M23.

Forma de Realización 36. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N26.

Forma de Realización 37. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N88.

Forma de Realización 38. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es V91.

Forma de Realización 39. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es E100.

Forma de Realización 40. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es D109 en la variante N88R.

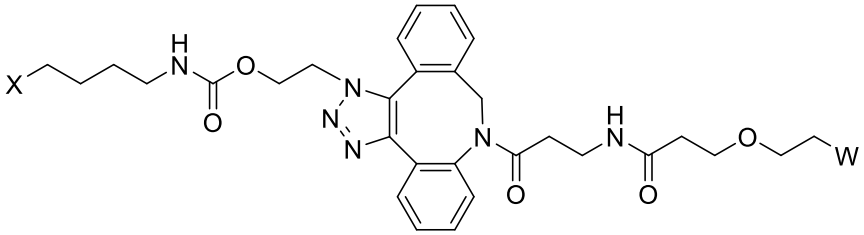
Forma de Realización 41. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es N119.

Forma de Realización 42. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T123.

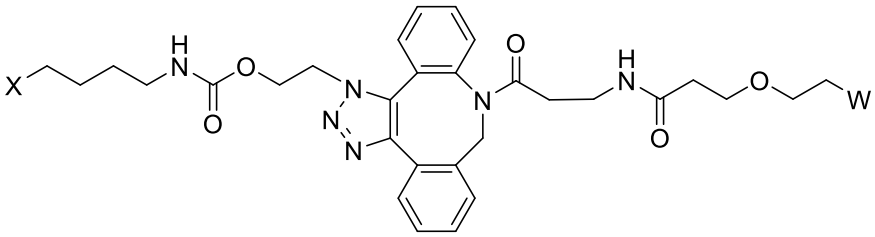
Forma de Realización 43. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es S125.

Forma de Realización 44. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 30, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es T131.

Forma de Realización 45. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48, y 199-213, 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);

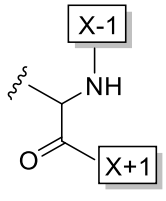


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

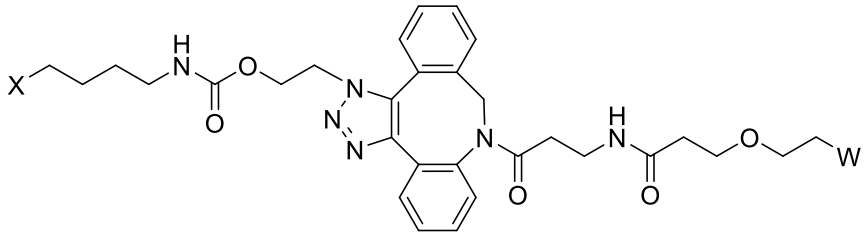
X tiene la estructura:



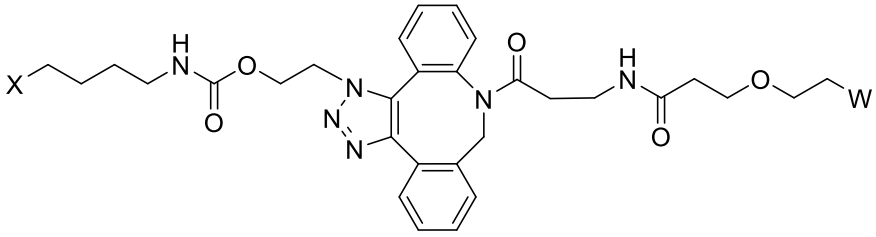
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 45.1 Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48, y 199-213, 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);

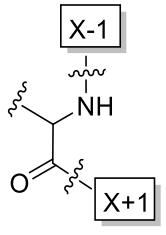


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:



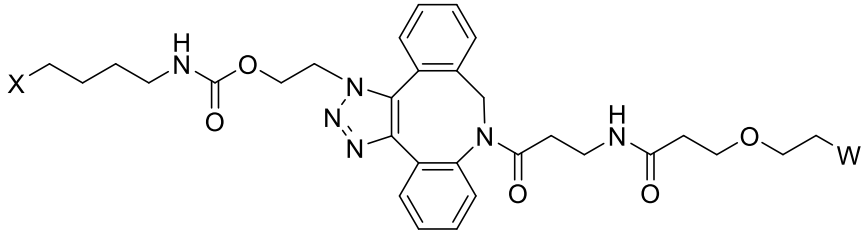
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 46. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 45-45.1 , en donde el [AzK_PEG] es una mezcla de la Fórmula (II) y la Fórmula (III), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 47. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 45-45.1, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (II):



Fórmula (II);

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 48. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 47, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48.

Forma de Realización 49. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 47, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 50. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 49, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 51. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 50, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 52. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 50, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 53. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 47, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 199-213.

Forma de Realización 54. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 53, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 55. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 54, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 56. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 55, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 57. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 55, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 58. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 45, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35 o 200.

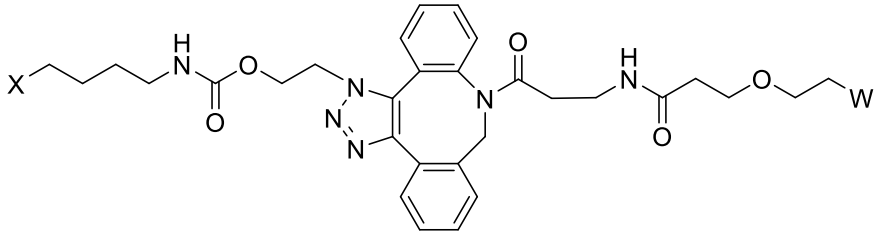
Forma de Realización 59. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 58, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 60. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 59, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 61. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 60, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 62. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 60, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 63. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 45, en donde el [AzK_PEG] tiene la estructura de la fórmula (III)



Fórmula (III);

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 64. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 63, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48.

Forma de Realización 65. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 64, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 66. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 65, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 67. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 66, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 68. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 66, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 69. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 45, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 199-213.

Forma de Realización 70. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 69, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 71. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 70, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 72. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 71, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 73. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 71, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 74. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 73, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de Realización 75. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 73, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de Realización 76. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 73, en donde W es un grupo PEG ramificado.

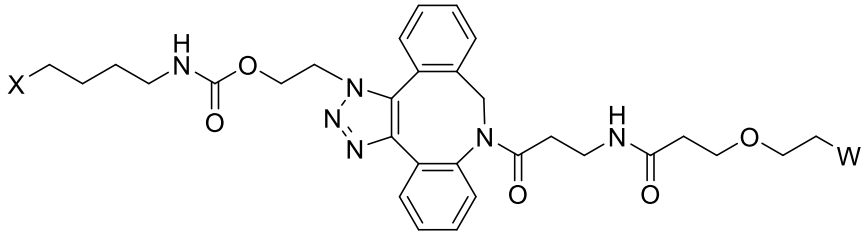
Forma de Realización 77. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 73, en donde W es un grupo metoxi PEG.

Forma de Realización 78. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 77, en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado.

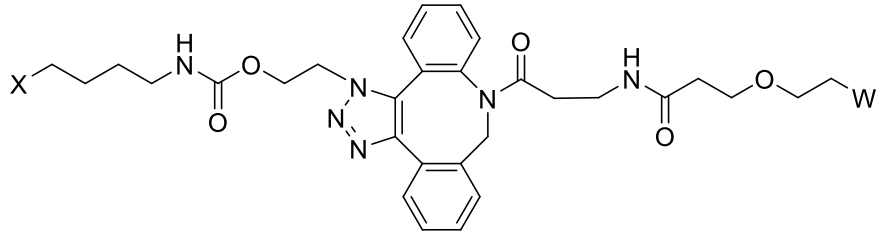
Forma de Realización 79. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 78, en donde el grupo metoxi PEG es lineal.

Forma de Realización 80. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 78, en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

Forma de Realización 81. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

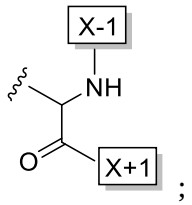


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

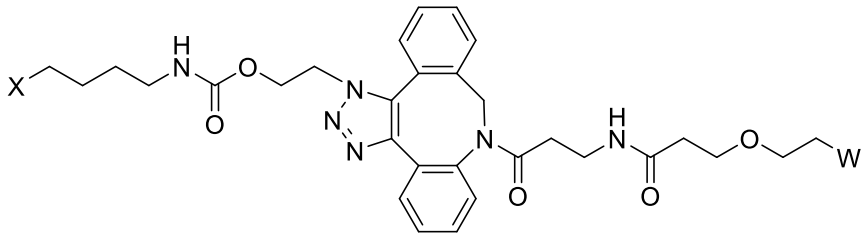
X tiene la estructura:



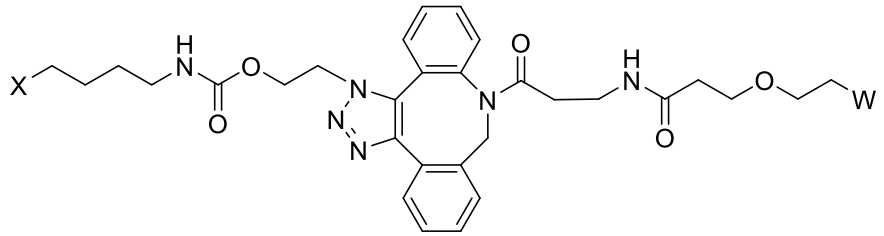
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 81.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

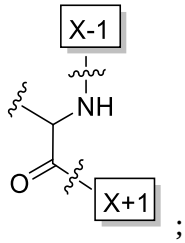


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

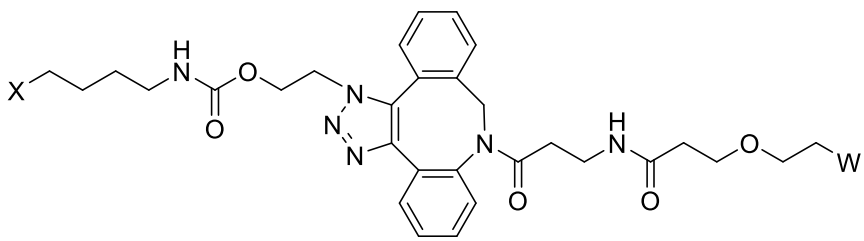
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 82. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 81-81.1 , en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63.

Forma de Realización 83. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 81-81.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228.

Forma de Realización 84. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 81-81.1 , en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215.

Forma de Realización 85. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 81-81.1, en donde el [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la fórmula (II)



Fórmula (II);

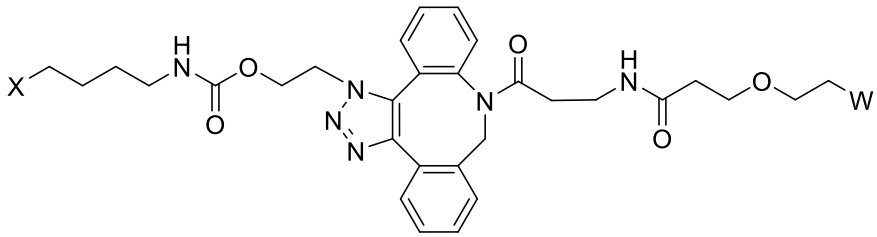
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 86. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 85, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63.

Forma de Realización 87. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 85, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228.

Forma de Realización 88. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 85, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215.

Forma de Realización 89. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 81-81.1, en donde el [AzK_PEG50kDa] tiene la estructura de la fórmula (III)



Fórmula (III);

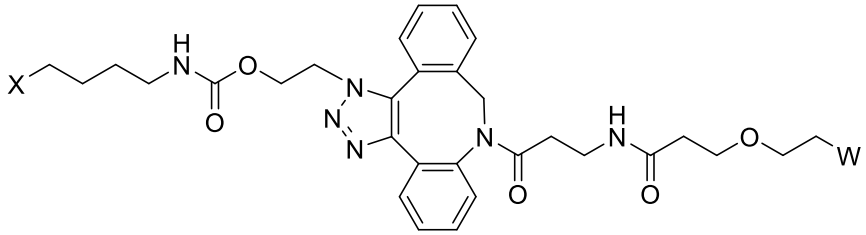
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 90. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 89, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63.

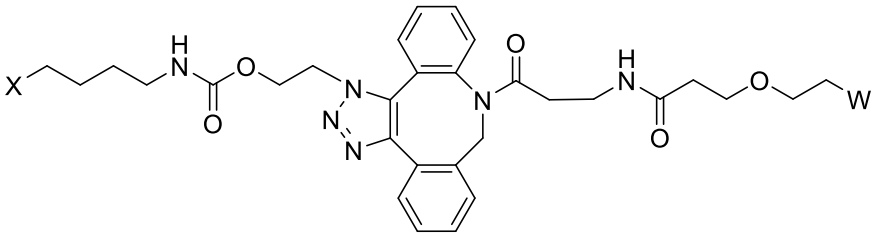
Forma de Realización 91. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 89, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 214-228.

Forma de Realización 92. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 89, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 o 215.

Forma de Realización 93. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] 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);

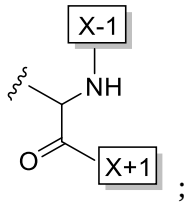


Fórmula (III);

en donde:

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

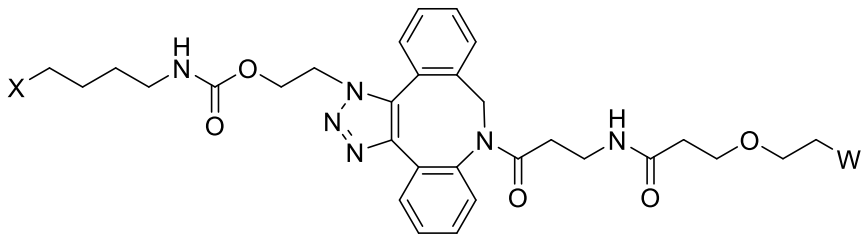
X tiene la estructura:



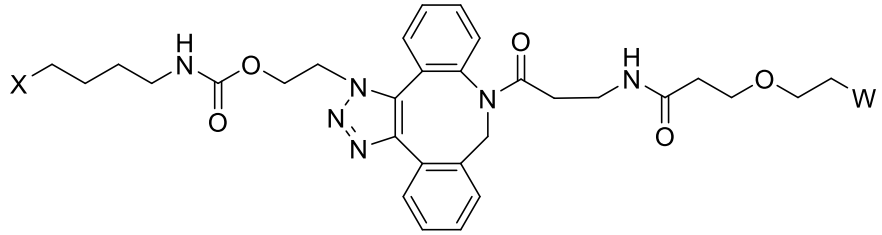
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 93.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] 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);

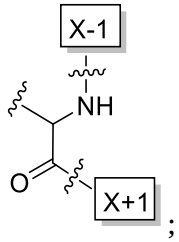


Fórmula (III);

en donde:

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

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

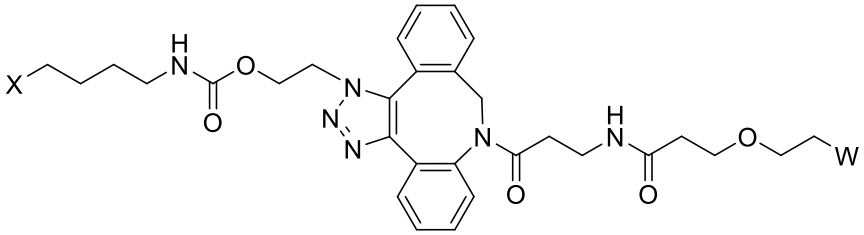
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 94. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78.

Forma de Realización 95. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243.

Forma de Realización 96. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230.

Forma de Realización 97. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el [AzK_PEG30kDa] tiene la estructura de la fórmula (II):



Fórmula (II);

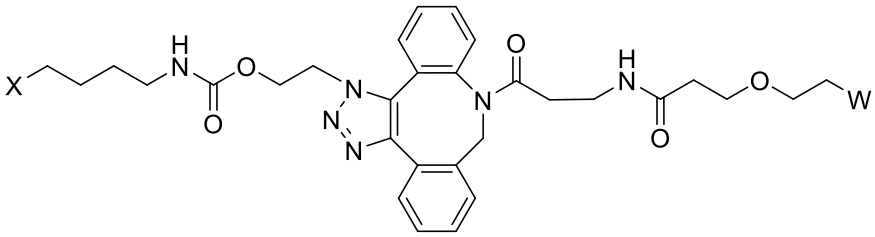
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 98. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 97, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78.

Forma de Realización 99. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 97, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243.

Forma de Realización 100. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 97, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230.

Forma de Realización 101. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el [AzK_PEG30kDa] tiene la estructura de la fórmula (III)



Fórmula (III);

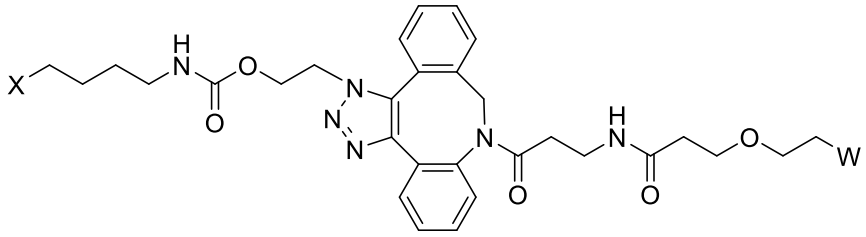
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 102. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 101, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78.

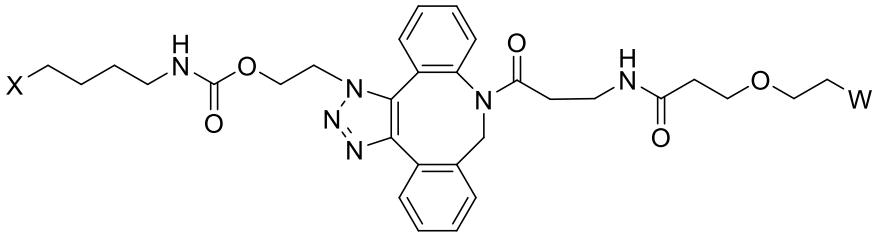
Forma de Realización 103. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 101, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 229-243.

Forma de Realización 104. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 101, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 o 230.

Forma de Realización 105. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48 y 199-213, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

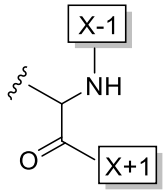


Fórmula (III);

en donde:

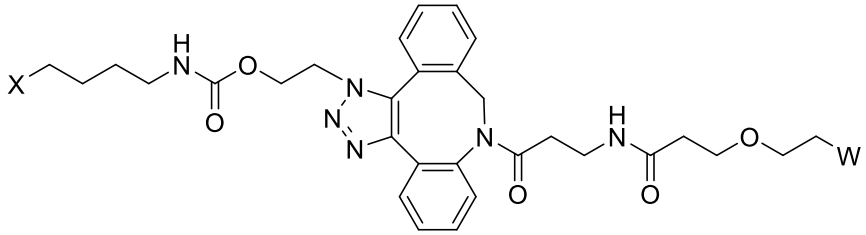
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:

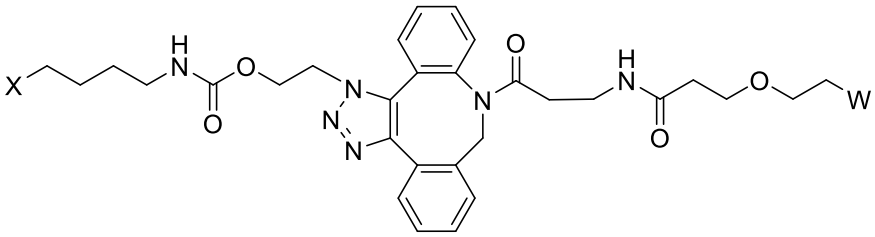


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 105.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 34-48 y 199-213, en donde [AzK_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

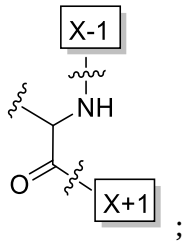


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 106. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105-105.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

Forma de Realización 107. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105-105.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 108. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105-105.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 109. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105 a 109, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de Realización 110. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105 a 109, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de Realización 111. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105 a 109, en donde W es un grupo PEG ramificado.

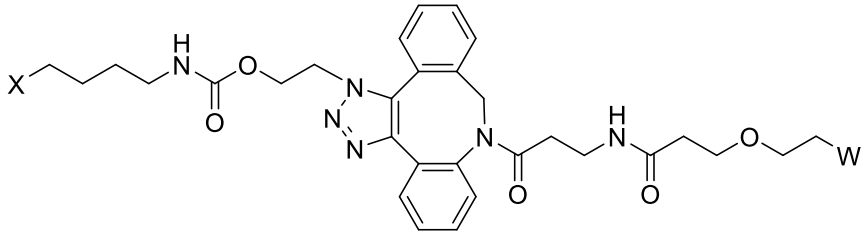
Forma de Realización 112. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 105 a 109, en donde W es un grupo metoxi PEG.

Forma de Realización 113. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 112, en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado.

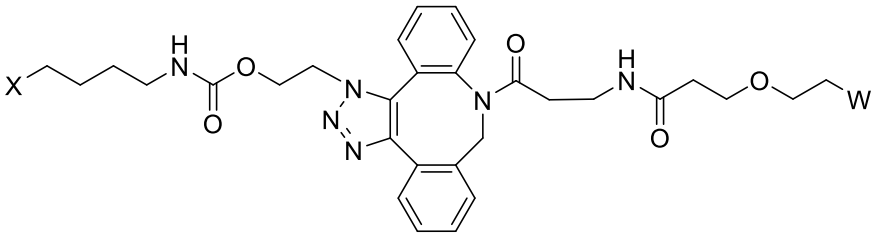
Forma de Realización 114. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 113, en donde el grupo metoxi PEG es lineal.

Forma de Realización 115. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 113, en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

Forma de Realización 116. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

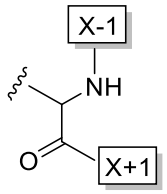


Fórmula (III);

en donde:

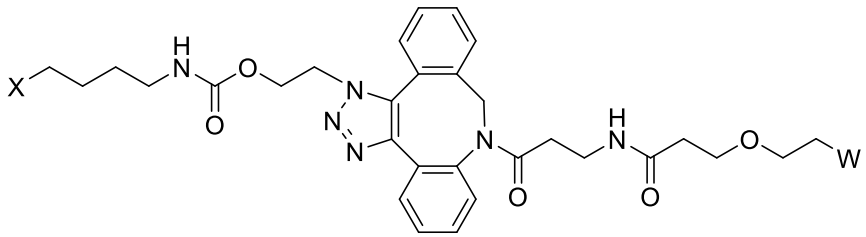
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:

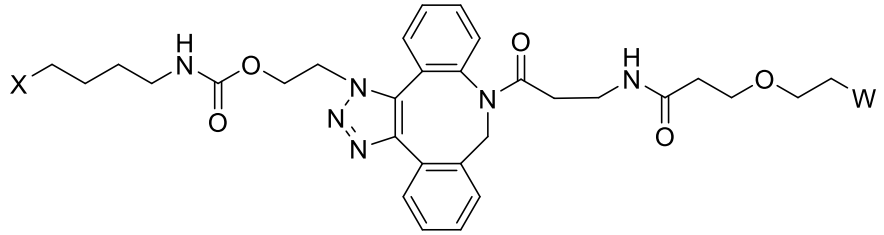


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 116.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 49-63 y 214-228, en donde [AzK_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

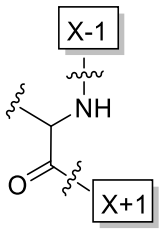


Fórmula (III);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

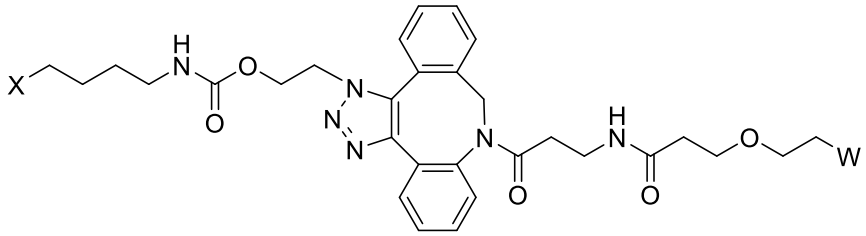
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 117. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 116-116.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

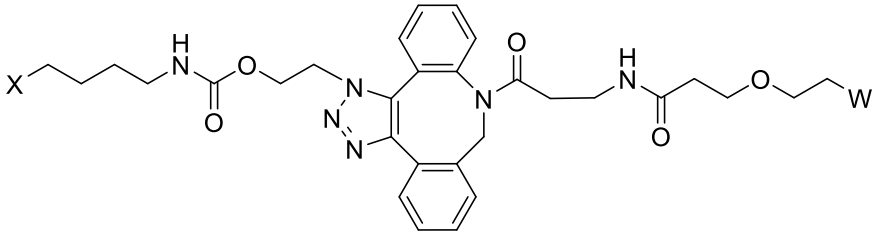
Forma de Realización 118. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 116-116.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 119. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 116-116.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 120. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

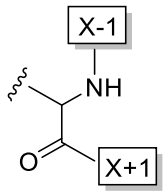


Fórmula (III);

en donde:

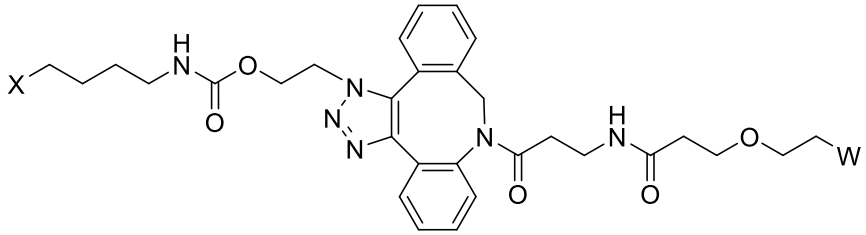
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa; y

X tiene la estructura:

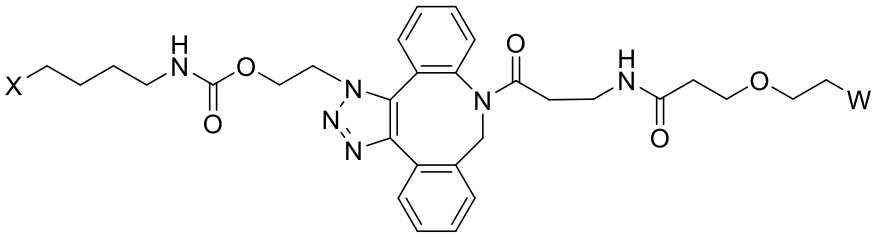


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 120.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 64-78 y 229-243, en donde [AzK_PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (II) y la Fórmula (III):



Fórmula (II);

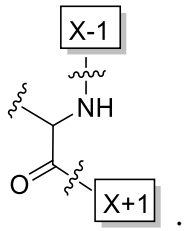


Fórmula (III);

en donde:

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

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

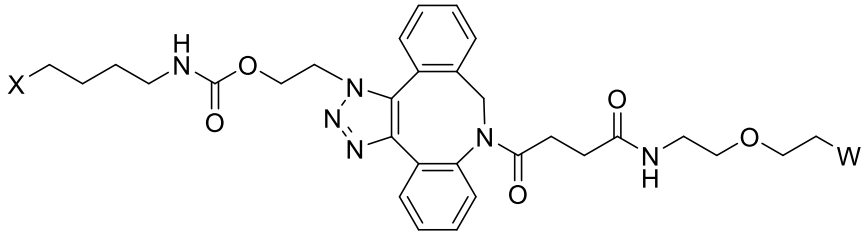
Forma de Realización 121. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 120-120.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

Forma de Realización 122. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 120-120.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la

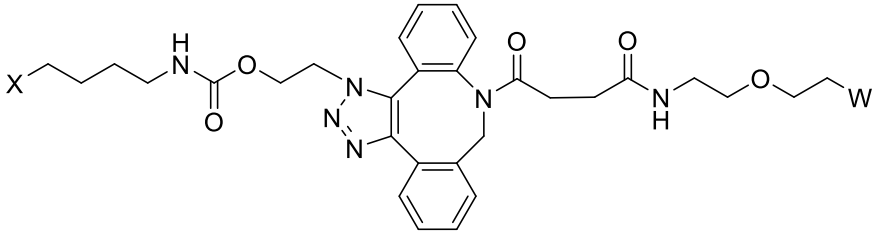
estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 123. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 120-120.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (II) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (III) que comprende la cantidad total de [AzK_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 124. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, 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);

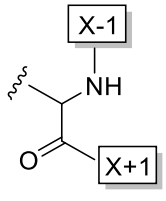


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

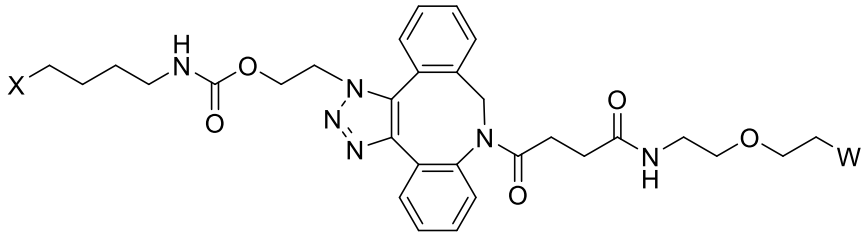
X tiene la estructura:



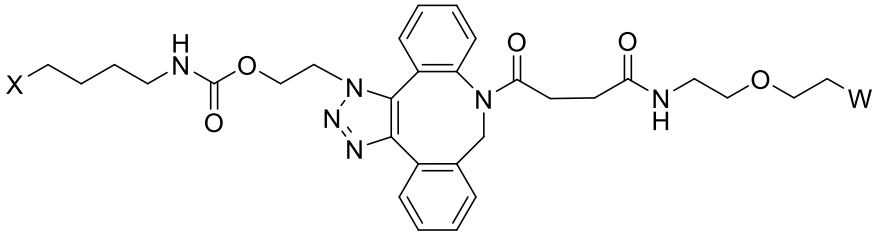
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 124.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, 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);

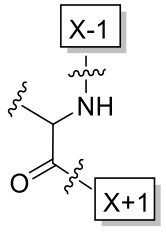


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:



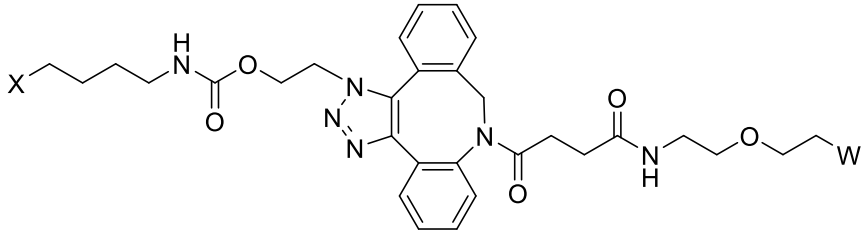
;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 125. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 124-124.1, en donde el [AzK_L1_PEG] es una mezcla de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 126. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 124-124.1, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 127. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 126, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 109-123.

Forma de Realización 128. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 127, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 129. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 128, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 130. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 129, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 131. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 129, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 132. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 126, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155 o 110.

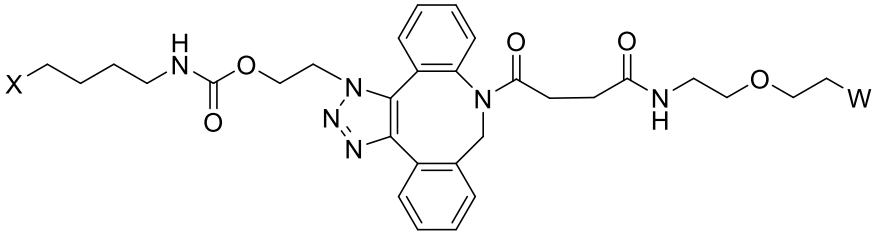
Forma de Realización 133. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 132, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 134. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 133, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 135. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 134, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 136. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 134, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 137. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 124-124.1, en donde el [AzK_L1_PEG] tiene la estructura de la Fórmula (V)



Fórmula (V);

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 138. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 137, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 109-123.

Forma de Realización 139. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 138, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 140. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 139, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 141. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 140, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 142. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 140, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 143. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 137, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155 o 110.

Forma de Realización 144. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 143, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55kDa, o 60kDa.

Forma de Realización 145. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 144, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 50kDa y 30kDa.

Forma de Realización 146. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 145, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa.

Forma de Realización 147. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 145, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

Forma de Realización 148. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 124 a 147, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de Realización 149. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 124 a 147, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de Realización 150. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 124 a 147, en donde W es un grupo PEG ramificado.

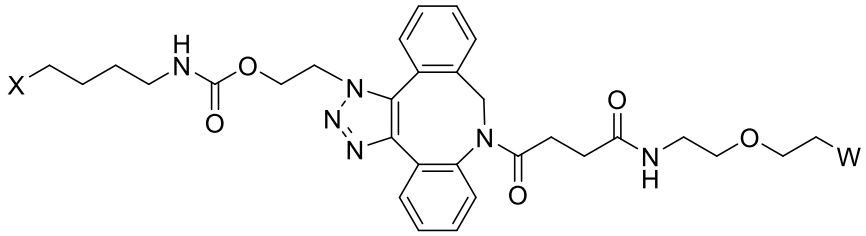
Forma de Realización 151. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 124 a 147, en donde W es un grupo metoxi PEG.

Forma de Realización 152. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 151, en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado.

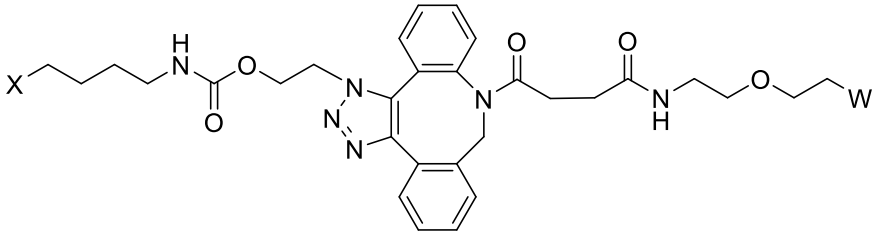
Forma de Realización 153. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 152, en donde el grupo metoxi PEG es lineal.

Forma de Realización 154. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 152, en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

Forma de Realización 155. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

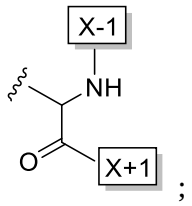


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

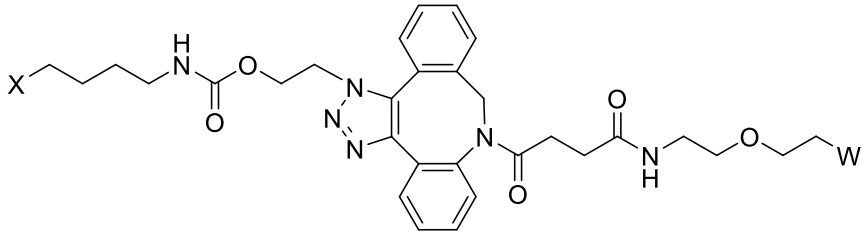
X tiene la estructura:



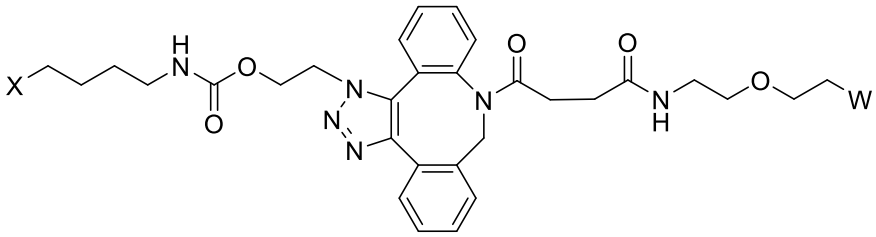
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 155.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

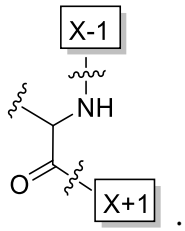


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

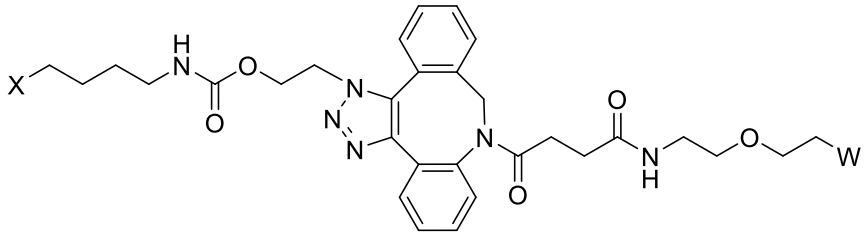
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 156. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183.

Forma de Realización 157. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138.

Forma de Realización 158. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125.

Forma de Realización 159. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1, en donde el [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV)



Fórmula (IV);

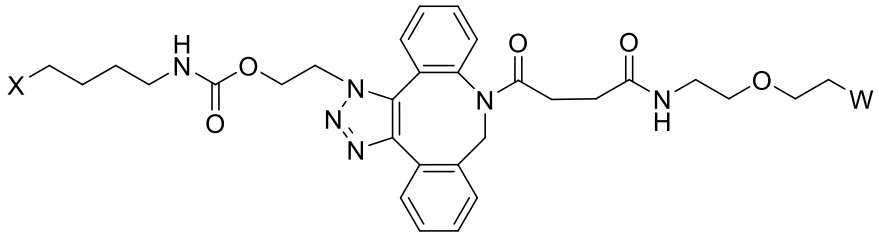
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 160. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 159, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183.

Forma de Realización 161. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 159, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138.

Forma de Realización 162. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 159, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125.

Forma de Realización 163. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1 en donde el [AzK_L1_PEG50kDa] tiene la estructura de la Fórmula (V)



Fórmula (V);

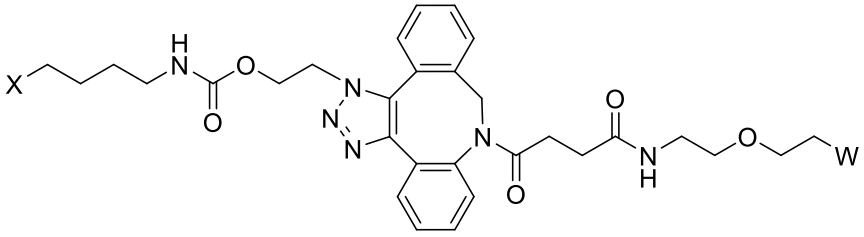
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 164. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 163, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183.

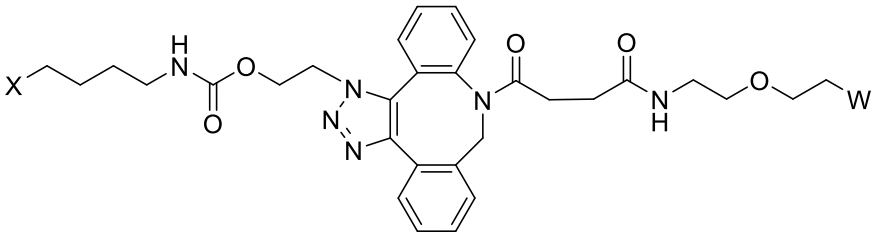
Forma de Realización 165. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 163, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 124-138.

Forma de Realización 166. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 163, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 o 125.

Forma de Realización 167. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1_PEG30kDa] 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);

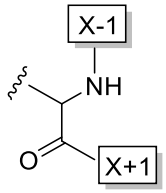


Fórmula (V);

en donde:

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

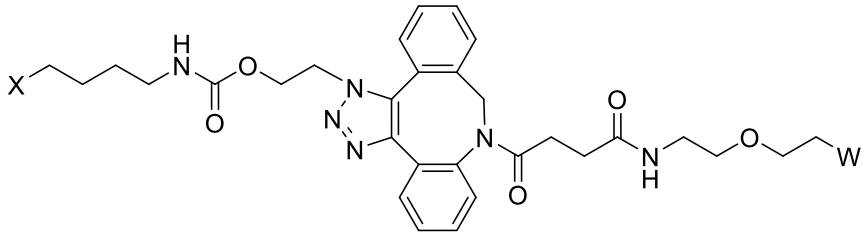
X tiene la estructura:



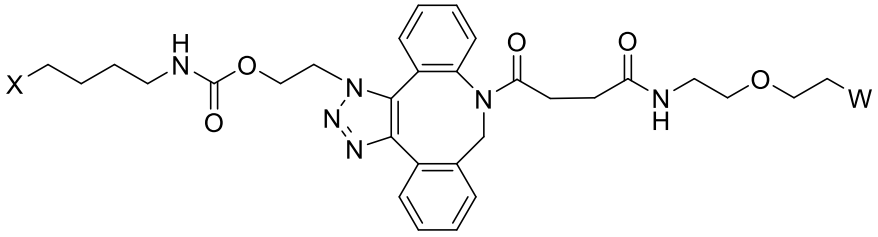
;

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 167.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1_PEG30kDa] 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);

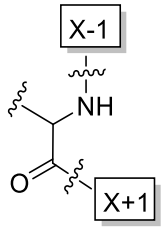


Fórmula (V);

en donde:

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

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

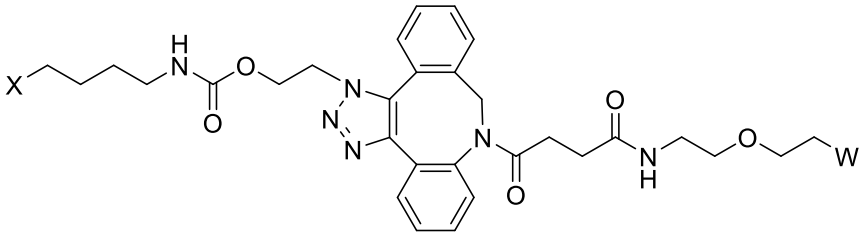
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 168. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198.

Forma de Realización 169. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153.

Forma de Realización 170. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140.

Forma de Realización 171. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el [AzK_L1_PEG30kDa] tiene la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

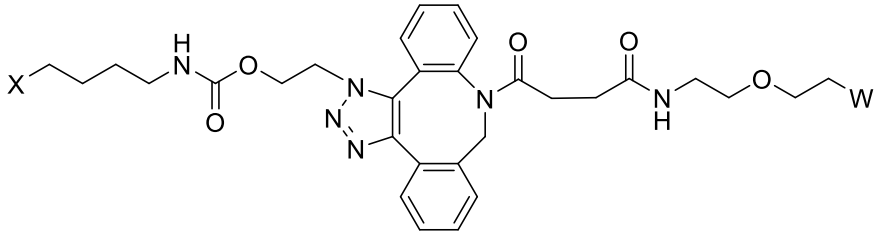
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 172. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 171, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198.

Forma de Realización 173. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 171, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153.

Forma de Realización 174. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 171, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140.

Forma de Realización 175. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el [AzK_L1_PEG30kDa] tiene la estructura de la Fórmula (V)



Fórmula (V);

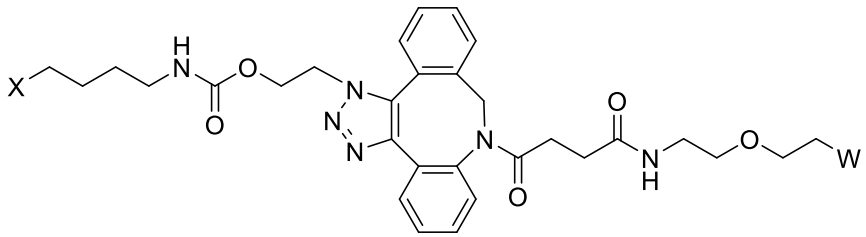
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 176. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 175, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198.

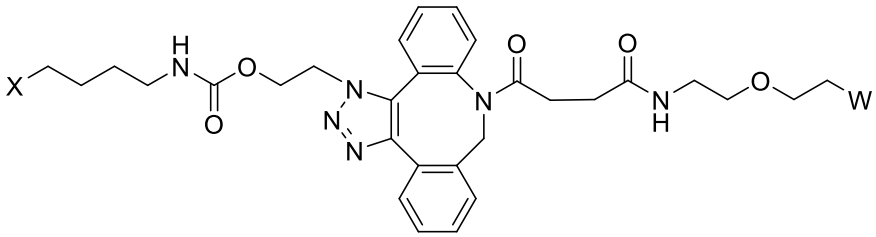
Forma de Realización 177. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 175, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 139-153.

Forma de Realización 178. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 175, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185 o 140.

Forma de Realización 179. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

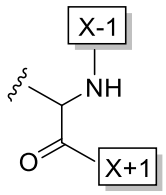


Fórmula (V);

en donde:

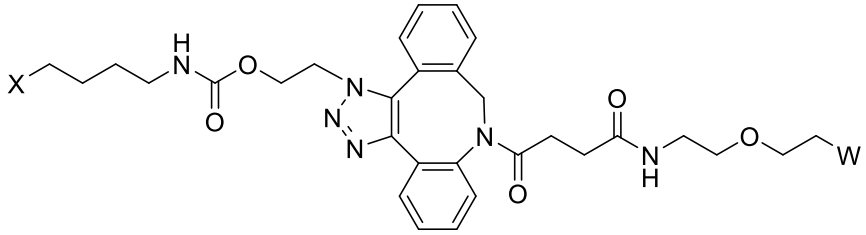
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:

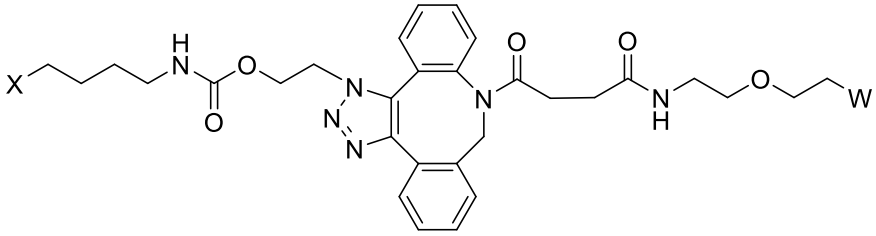


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 179.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 154-168 y 109-123, en donde [Azk_L1_PEG] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

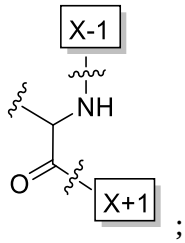


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 180. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179-179.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

Forma de Realización 181. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179-179.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 182. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179-179.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 183. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179 a 182, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

Forma de Realización 184. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179 a 182, en donde W es un grupo PEG lineal.

Forma de Realización 185. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179 a 182, en donde W es un grupo PEG ramificado.

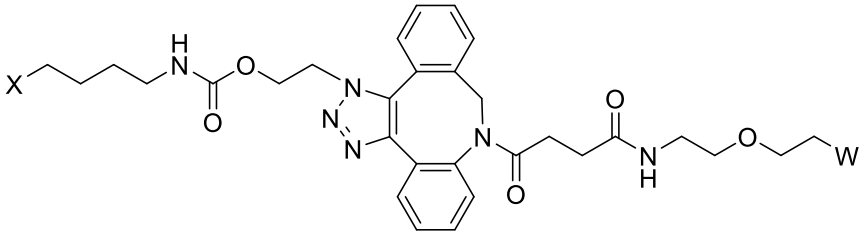
Forma de Realización 186. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 179 a 182, en donde W es un grupo metoxi PEG.

Forma de Realización 187. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 186, en donde el grupo metoxi PEG es lineal o ramificado.

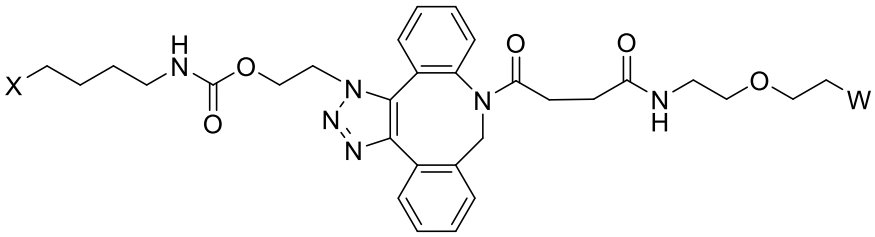
Forma de Realización 188. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 186, en donde el grupo metoxi PEG es lineal.

Forma de Realización 189. El conjugado de IL-2 de acuerdo con la forma de realización 186, en donde el grupo metoxi PEG es ramificado.

Forma de Realización 190. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

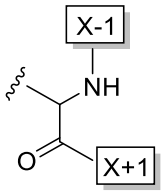


Fórmula (V);

en donde:

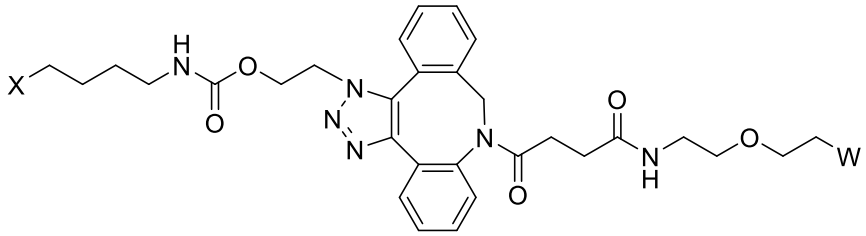
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:

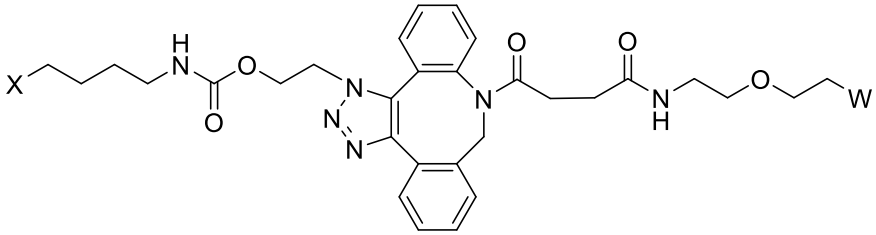


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 190.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 169-183 y 124-138, en donde [AzK_L1_PEG50kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

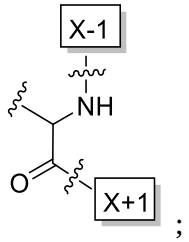


Fórmula (V);

en donde:

W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 50kDa; y

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

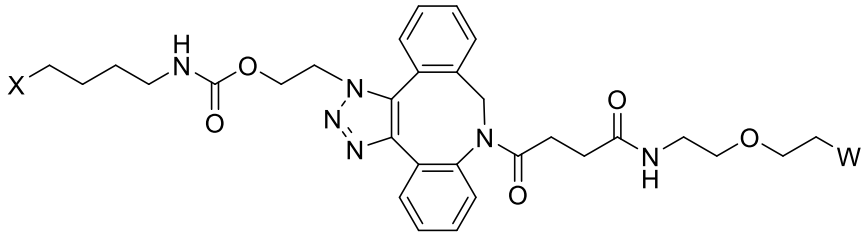
Forma de Realización 191. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 190-190.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la

estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

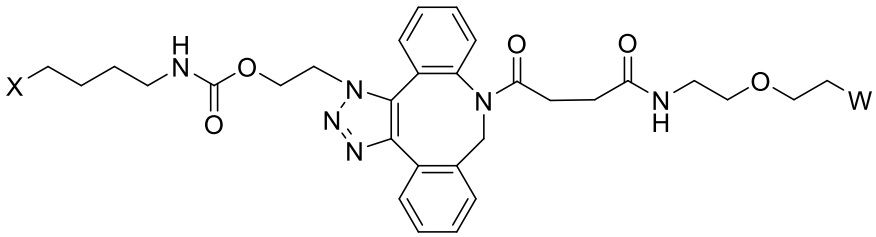
Forma de Realización 192. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 190-190.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 193. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 190-190.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG50kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 194. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1_PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

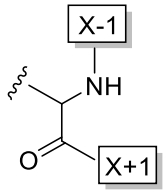


Fórmula (V);

en donde:

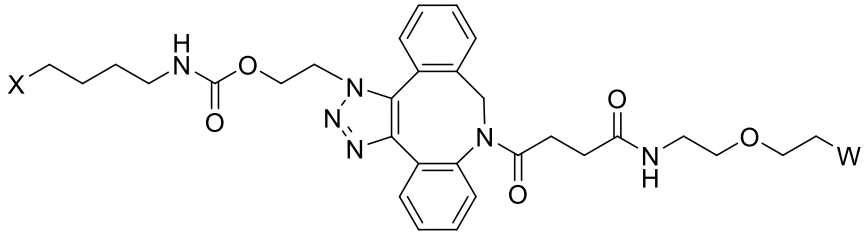
W es un grupo PEG que tiene un peso molecular promedio de 30kDa; y

X tiene la estructura:

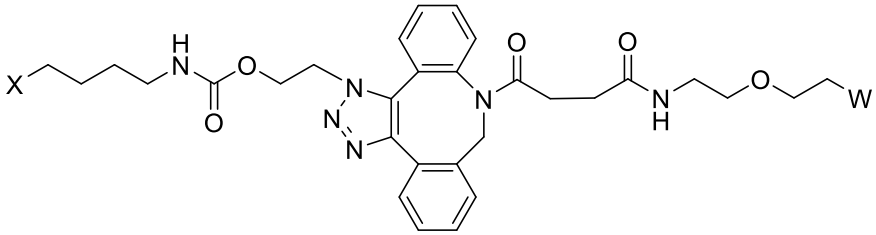


; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 194.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 184-198 y 139-153, en donde [AzK_L1_PEG30kDa] es una mezcla de las estructuras de la Fórmula (IV) y la Fórmula (V):



Fórmula (IV);

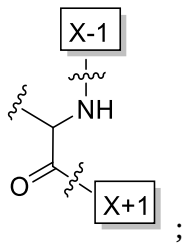


Fórmula (V);

en donde:

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

X tiene la estructura:



;

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

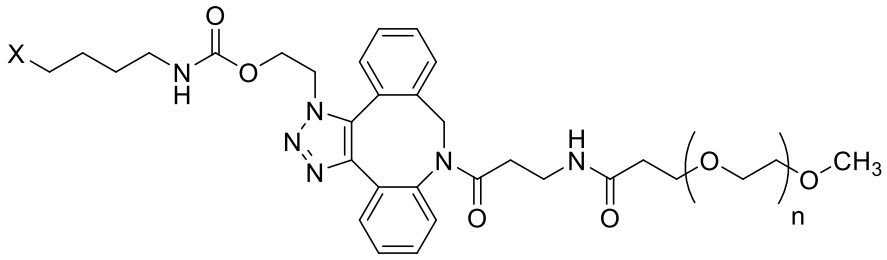
X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente.

Forma de Realización 195. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 194-194.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es de aproximadamente 1:1.

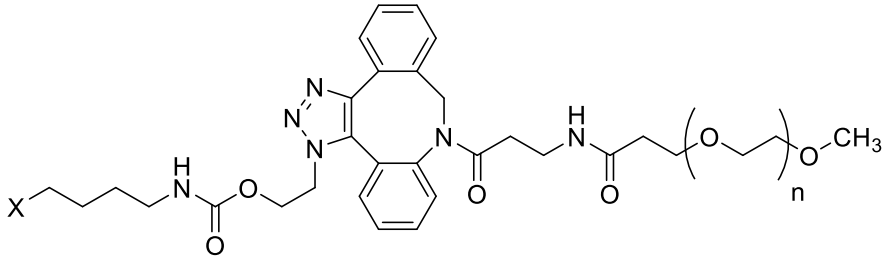
Forma de Realización 196. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 194-194.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es mayor que 1:1.

Forma de Realización 197. El conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 194-194.1, en donde la relación entre la cantidad de la estructura de la Fórmula (IV) y la cantidad de la estructura de la Fórmula (V) que comprende la cantidad total de [AzK_L1_PEG30kDa] en el conjugado de IL-2 es menor que 1:1.

Forma de Realización 198. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



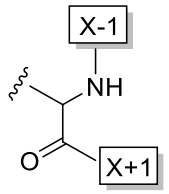
Fórmula (VI);



(VII);

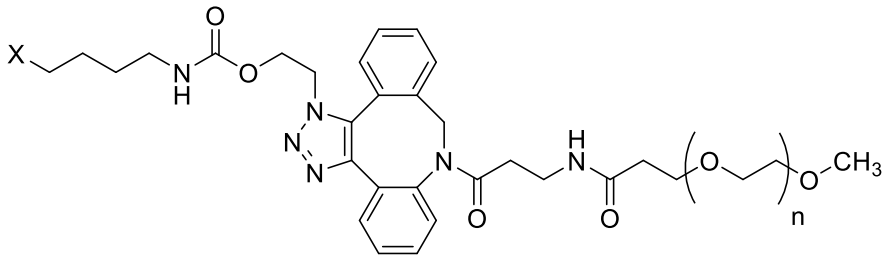
en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

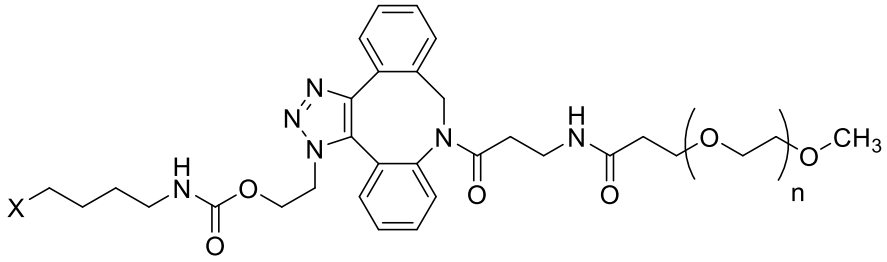
X tiene la estructura: 

, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 198.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



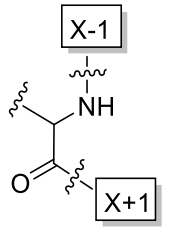
Fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura: 

,

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 199. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198-198.1, 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132.

Forma de Realización 200. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 199, 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130.

Forma de Realización 201. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 200, 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130.

Forma de Realización 202. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 se selecciona entre en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-2 es K8.

Forma de Realización 203. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es H15.

Forma de Realización 204. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es L18.

Forma de Realización 205. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es D19.

Forma de Realización 206. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es M22.

Forma de Realización 207. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es N25.

Forma de Realización 208. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es N87.

Forma de Realización 209. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es V90.

Forma de Realización 210. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es E99.

Forma de Realización 211. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es D108 en la variante N87R.

Forma de Realización 212. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es N118.

Forma de Realización 213. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es T122.

Forma de Realización 214. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es S124.

Forma de Realización 215. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 201, 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-2 es T130.

Forma de Realización 216. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198 a 215, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

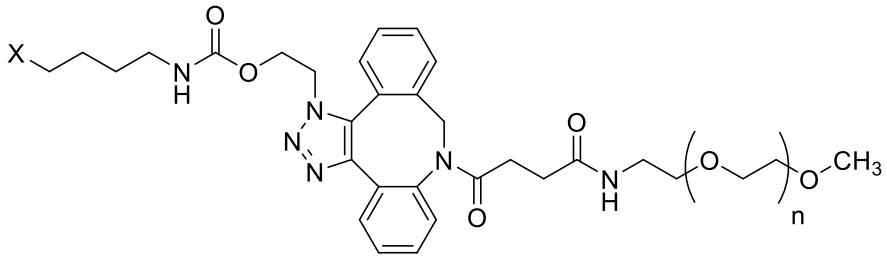
Forma de Realización 217. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198 a 215, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 218. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198 a 215, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

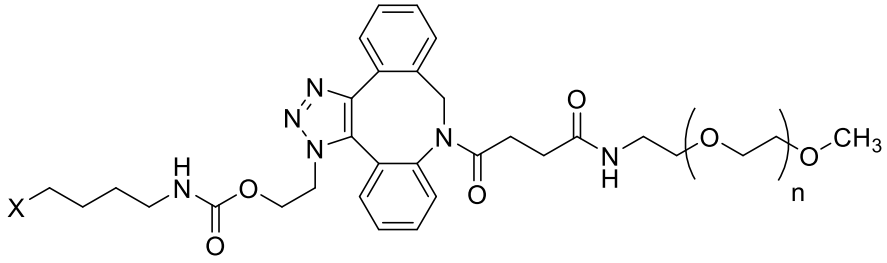
Forma de Realización 219. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198 a 215, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 220. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 198 a 215, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 221. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



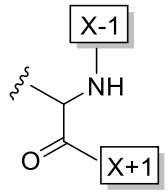
Fórmula (VIII);



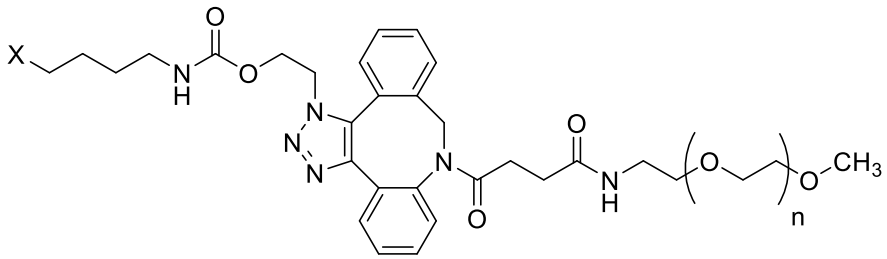
Fórmula (IX);

en donde:

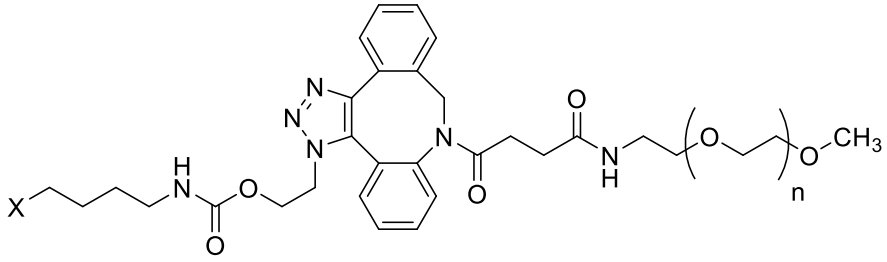
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura:  , o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 221.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



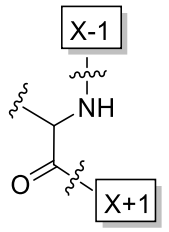
Fórmula (VIII);



Fórmula (IX);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura: 

,

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 222. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221-221.1, 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132.

Forma de Realización 223. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 222, 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130.

Forma de Realización 224. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 223, 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130.

Forma de Realización 225. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es K8.

Forma de Realización 226. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es H15.

Forma de Realización 227. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es L18.

Forma de Realización 228. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es D19.

Forma de Realización 229. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es M22.

Forma de Realización 230. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es N25.

Forma de Realización 231. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es N87.

Forma de Realización 232. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es V90.

Forma de Realización 233. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es E99.

Forma de Realización 234. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es D108 en la variante N87R.

Forma de Realización 235. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es N118.

Forma de Realización 236. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es T122.

Forma de Realización 237. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es S124.

Forma de Realización 238. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 224, 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-2 es T130.

Forma de Realización 239. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221 a 238, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

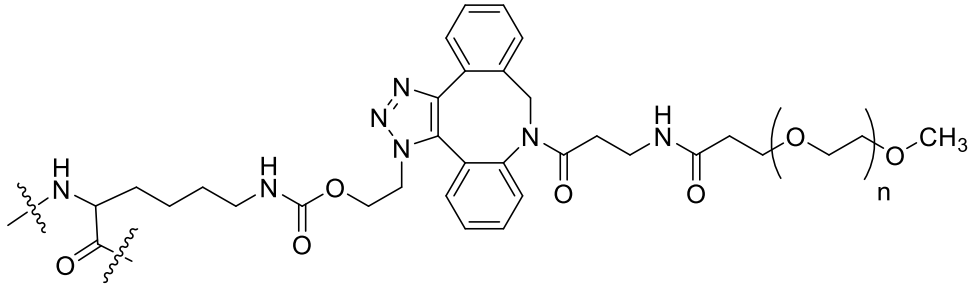
Forma de Realización 240. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221 a 238, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 241. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221 a 238, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

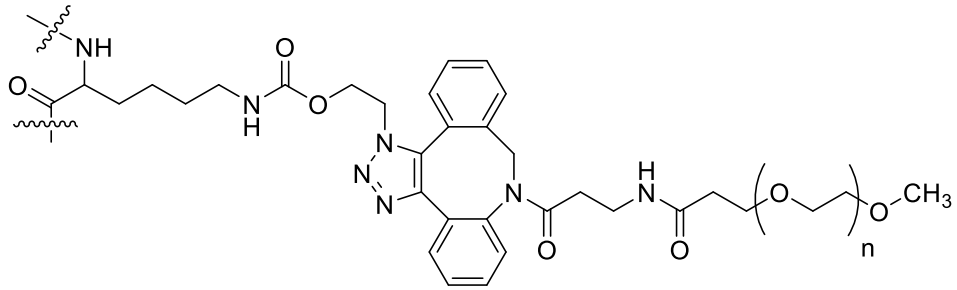
Forma de Realización 242. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221 a 238, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 243. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 221 a 238, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 244. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 que no son reemplazados, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 245. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 244, en donde 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 246. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 245, en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 247. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 246, en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 248. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es K8.

Forma de Realización 249. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es H15.

Forma de Realización 250. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es L18.

Forma de Realización 251. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es D19.

Forma de Realización 252. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es M22.

Forma de Realización 253. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es N25.

Forma de Realización 254. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es N87.

Forma de Realización 255. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es V90.

Forma de Realización 256. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es E99.

Forma de Realización 257. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es D108 en la variante N87R.

Forma de Realización 258. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es N118.

Forma de Realización 259. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es T122.

Forma de Realización 260. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es S124.

Forma de Realización 261. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 247, en donde 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-2 es T130.

Forma de Realización 262. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 244 a 261, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

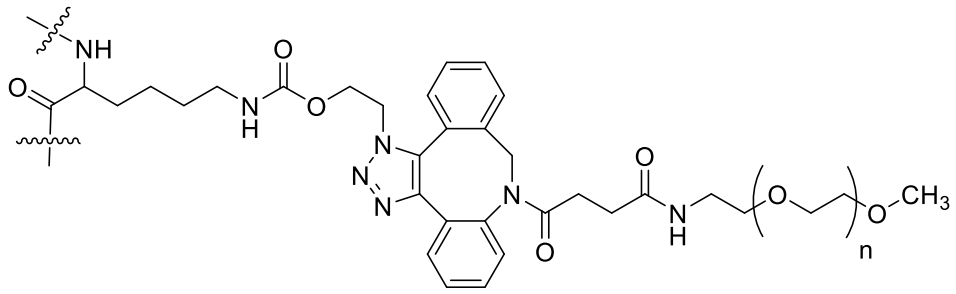
Forma de Realización 263. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 244 a 261, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 264. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 244 a 261, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

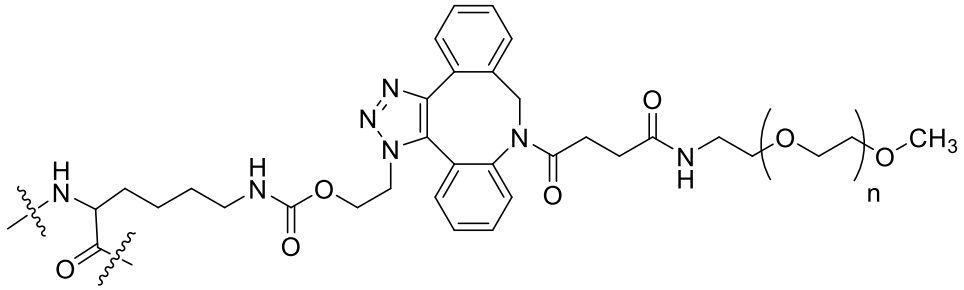
Forma de Realización 265. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 244 a 261, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 266. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 244 a 261, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 267. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII):



Fórmula (XII);



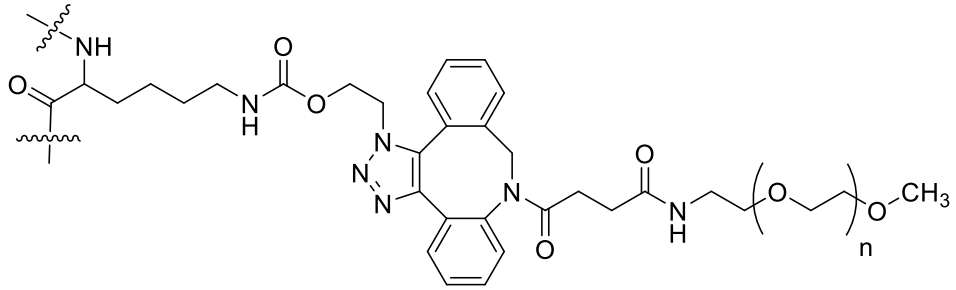
Fórmula (XIII);

en donde:

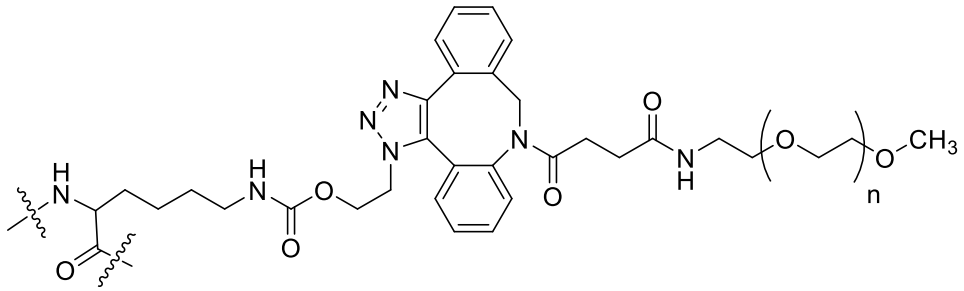
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 que no son reemplazados, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 267.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3 que no son reemplazados.

Forma de Realización 268. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 267 o 267.1, en donde 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-2 se selecciona entre P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50,

E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, y T132, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 269. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 268, en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, Q125, S126, S129, y T130 de la misma.

Forma de Realización 270. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 269, en donde 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-2 se selecciona entre K8, H15, L18, D19, M22, N25, N87, V90, E99, D108 en la variante N87R, N118, T122, S124, y T130.

Forma de Realización 271. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es K8.

Forma de Realización 272. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es H15.

Forma de Realización 273. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es L18.

Forma de Realización 274. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es D19.

Forma de Realización 275. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es M22.

Forma de Realización 276. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es N25.

Forma de Realización 277. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es N87.

Forma de Realización 278. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es V90.

Forma de Realización 279. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es E99.

Forma de Realización 280. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es D108 en la variante N87R.

Forma de Realización 281. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es N118.

Forma de Realización 282. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es T122.

Forma de Realización 283. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es S124.

Forma de Realización 284. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 270, en donde 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-2 es T130.

Forma de Realización 285. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 267 a 284, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

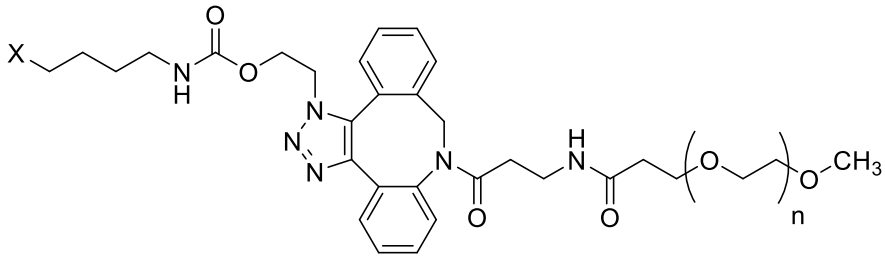
Forma de Realización 286. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 267 a 284, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 287. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 267 a 284, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

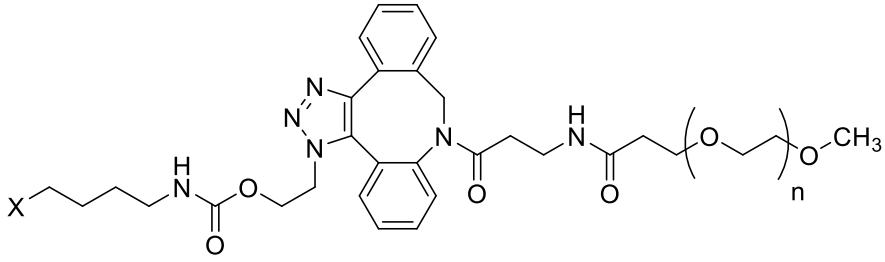
Forma de Realización 288. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 267 a 284, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 289. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 267 a 284, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 290. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



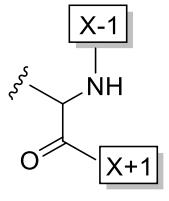
Fórmula (VI);



(VII);

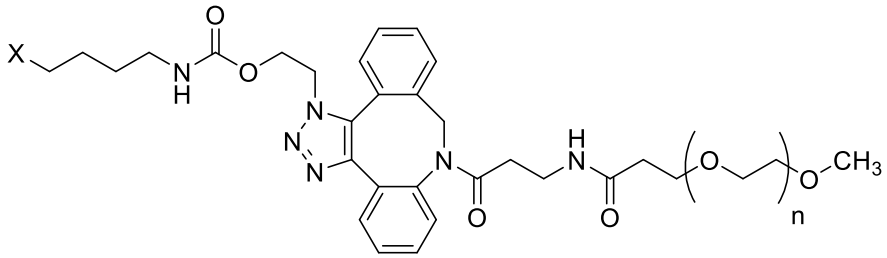
en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

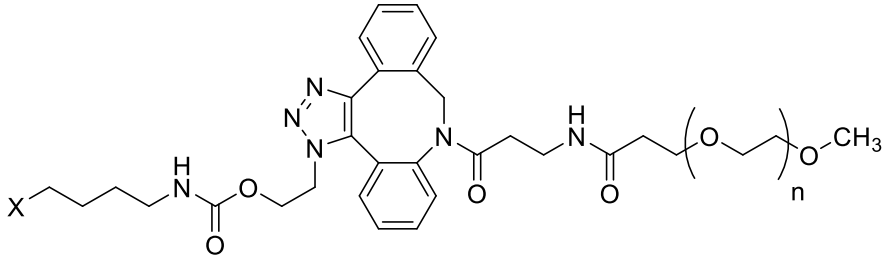
X tiene la estructura: 

, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 290.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VI) o (VII), o una mezcla de (VI) y (VII):



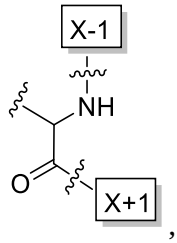
Fórmula (VI);



(VII);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura: 

,

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 291. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290-290.1, 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133x.

Forma de Realización 292. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 291, 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131.

Forma de Realización 293. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 292, 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131.

Forma de Realización 294. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es K9.

Forma de Realización 295. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es H16.

Forma de Realización 296. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es L19.

Forma de Realización 297. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es D20.

Forma de Realización 298. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es M23.

Forma de Realización 299. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es N26.

Forma de Realización 300. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es N88.

Forma de Realización 301. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es V91.

Forma de Realización 302. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es E100.

Forma de Realización 303. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es D109 en la variante N88R.

Forma de Realización 304. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es N119.

Forma de Realización 305. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es T123.

Forma de Realización 306. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es S125.

Forma de Realización 307. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 293, 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-2 es T131.

Forma de Realización 308. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290 a 307, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

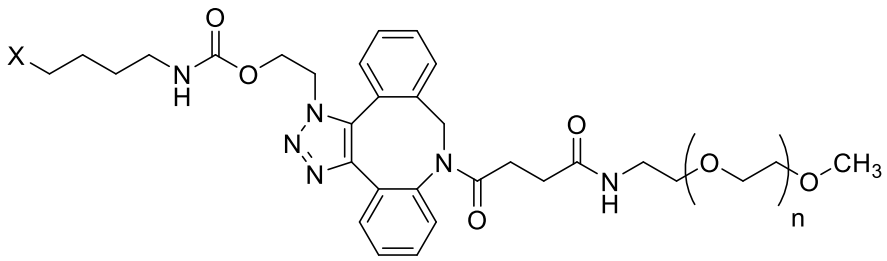
Forma de Realización 309. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290 a 307, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 310. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290 a 307, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

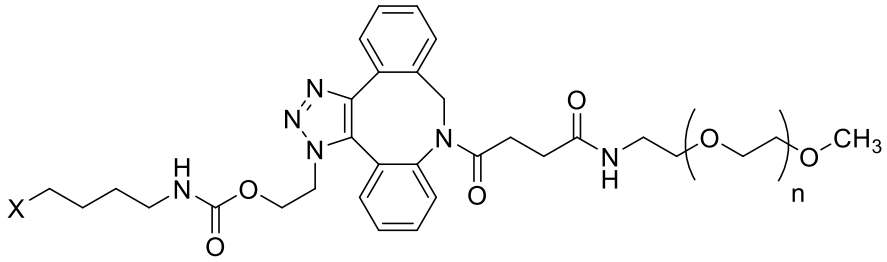
Forma de Realización 311. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290 a 307, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 312. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 290 a 307, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 313. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



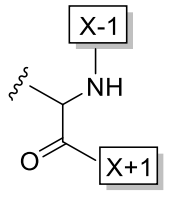
Fórmula (VIII);



Fórmula (IX);

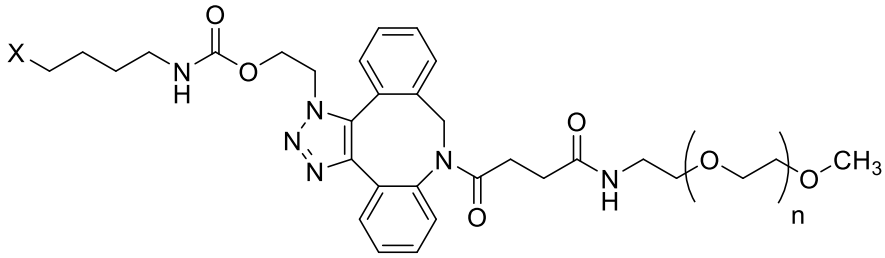
en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

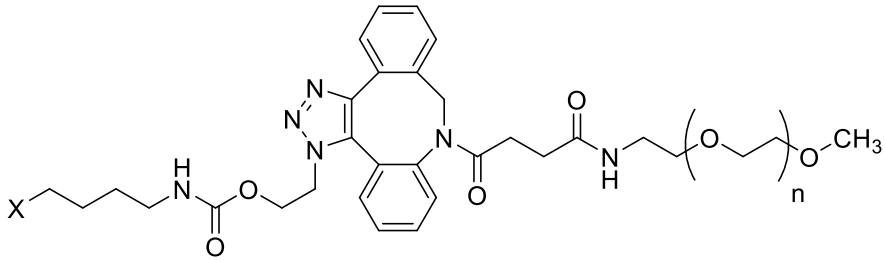
X tiene la estructura: 

, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 313.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (VIII) o (IX), o una mezcla de (VIII) y (IX):



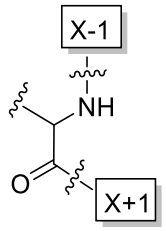
Fórmula (VIII);



Fórmula (IX);

en donde:

n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

X tiene la estructura: 

,

X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente; y

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

Forma de Realización 314. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313-313.1, 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133.

Forma de Realización 315. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 314, 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131.

Forma de Realización 316. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 315, 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131.

Forma de Realización 317. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es K9.

Forma de Realización 318. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es H16.

Forma de Realización 319. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es L19.

Forma de Realización 320. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es D20.

Forma de Realización 321. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es M23.

Forma de Realización 322. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es N26.

Forma de Realización 323. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es N88.

Forma de Realización 324. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es V91.

Forma de Realización 325. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es E100.

Forma de Realización 326. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es D109 en la variante N88R.

Forma de Realización 327. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es N119.

Forma de Realización 328. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es T123.

Forma de Realización 329. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es S125.

Forma de Realización 330. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 316, 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-2 es T131.

Forma de Realización 331. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313 a 330, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

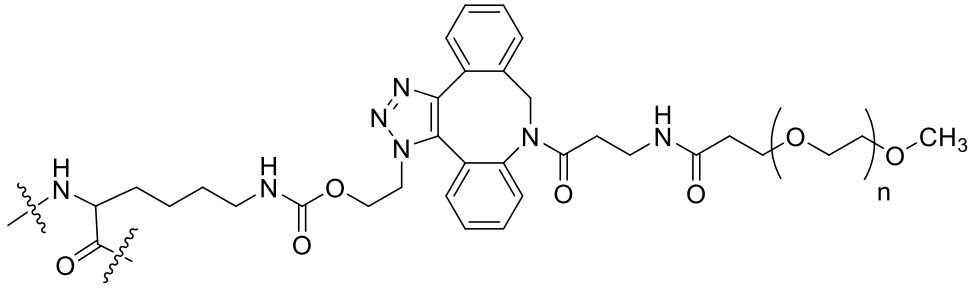
Forma de Realización 332. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313 a 330, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 333. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313 a 330, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

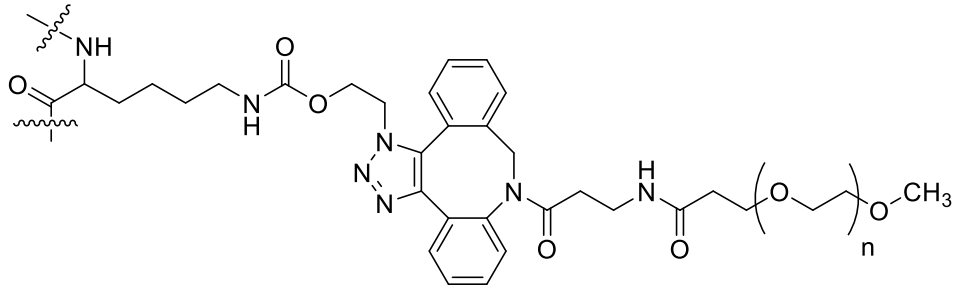
Forma de Realización 334. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313 a 330, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 335. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 313 a 330, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 336. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (X) o (XI), o una mezcla de (X) y (XI):



Fórmula (X);



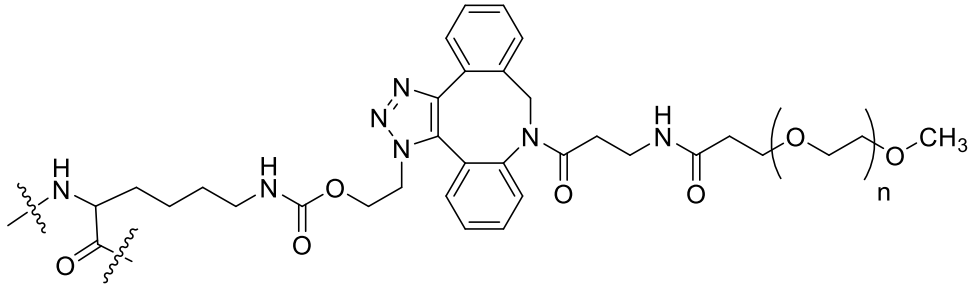
Fórmula (XI);

en donde:

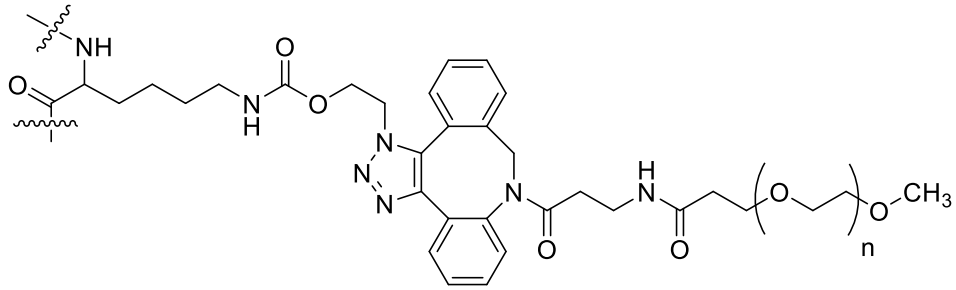
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 336.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados.

Forma de Realización 337. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 336 o 336.1, en donde 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133.

Forma de Realización 338. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 337, en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131.

Forma de Realización 339. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 338, en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131.

Forma de Realización 340. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es K9.

Forma de Realización 341. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es H16.

Forma de Realización 342. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es L19.

Forma de Realización 343. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es D20.

Forma de Realización 344. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es M23.

Forma de Realización 345. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es N26.

Forma de Realización 346. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es N88.

Forma de Realización 347. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es V91.

Forma de Realización 348. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es E100.

Forma de Realización 349. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es D109 en la variante N88R.

Forma de Realización 350. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es N119.

Forma de Realización 351. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es T123.

Forma de Realización 352. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es S125.

Forma de Realización 353. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 339, en donde 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-2 es T131.

Forma de Realización 354. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 336 a 353, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

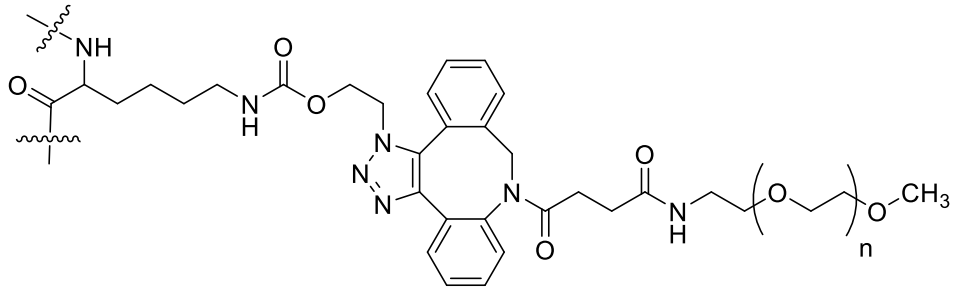
Forma de Realización 355. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 336 a 353, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 356. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 336 a 353, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

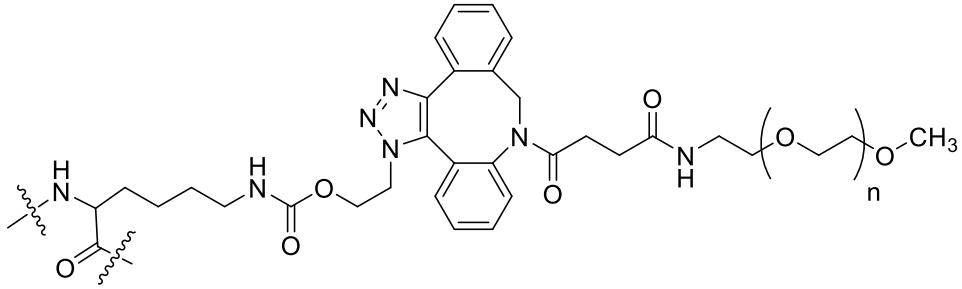
Forma de Realización 357. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 336 a 353, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 358. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 336 a 353, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 359. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (XII) o (XIII), o una mezcla de (XII) y (XIII):



Fórmula (XII);



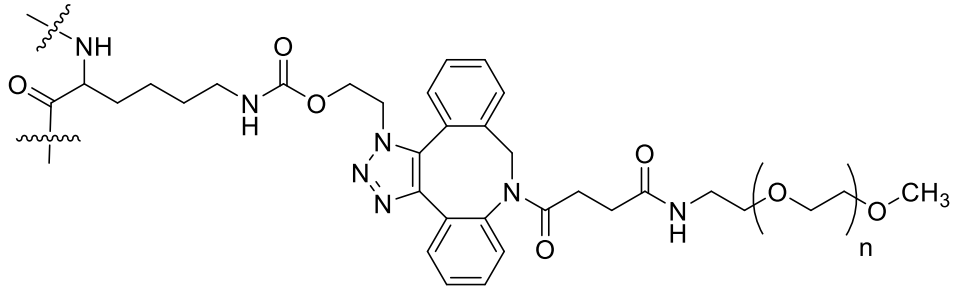
Fórmula (XIII);

en donde:

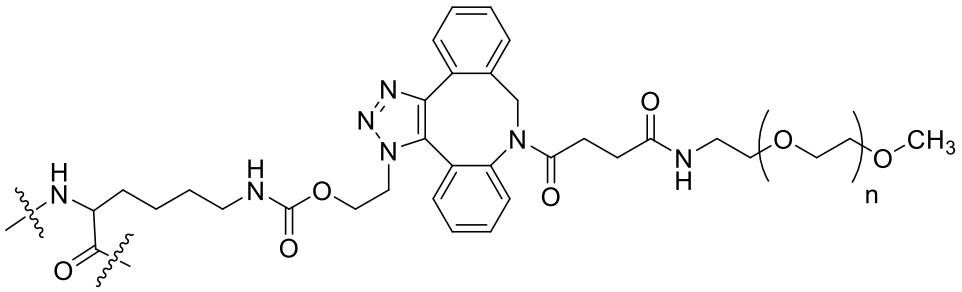
n es un entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de Realización 359.1. Un conjugado de IL-2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-2 es 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 entero que oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5000; y

las líneas onduladas indican los enlaces covalentes con los residuos de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4 que no son reemplazados.

Forma de Realización 360. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 359 o 359.1, en donde 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-2 se selecciona entre A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, y T133.

Forma de Realización 361. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 360, en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, Q126, S127, S130, y T131.

Forma de Realización 362. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 361, en donde 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-2 se selecciona entre K9, H16, L19, D20, M23, N26, N88, V91, E100, D109 en la variante N88R, N119, T123, S125, y T131.

Forma de Realización 363. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es K9.

Forma de Realización 364. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es H16.

Forma de Realización 365. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es L19.

Forma de Realización 366. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es D20.

Forma de Realización 367. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es M23.

Forma de Realización 368. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es N26.

Forma de Realización 369. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es N88.

Forma de Realización 370. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es V91.

Forma de Realización 371. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es E100.

Forma de Realización 372. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es D109 en la variante N88R.

Forma de Realización 373. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es N119.

Forma de Realización 374. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es T123.

Forma de Realización 375. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es S125.

Forma de Realización 376. El conjugado de IL-2 de la forma de realización 362, en donde 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-2 es T131.

Forma de Realización 377. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 359 a 376, en donde n oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 378. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 359 a 376, en donde n oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 379. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 359 a 376, en donde n oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000.

Forma de Realización 380. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 359 a 376, en donde n oscila entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000.

Forma de Realización 381. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 359 a 376, en donde n oscila entre aproximadamente 400 y aproximadamente 800.

Forma de Realización 382. Un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381.

Forma de Realización 383. El método de la forma de realización 382, en donde la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis

autoinmune, dermatomiositis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 1 juvenil/pediátrica, artritis idiopática juvenil, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, esclerosis múltiple, pénfigo/penfigoide, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis, colangitis biliar primaria, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome CREST, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, uveítis, vitíligo, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, infertilidad, vasculitis asociada a ANCA, artritis psoriásica, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, liquen escleroso y enfermedad de Behcet.

Forma de Realización 384. El método de la forma de realización 383, en donde la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo integrado por enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome CREST, psoriasis, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, pénfigo, artritis psoriásica e infertilidad.

Forma de Realización 385. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

Forma de Realización 386. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es dermatitis atópica.

Forma de Realización 387. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es enfermedad de Crohn.

Forma de Realización 388. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es diabetes tipo 1.

Forma de Realización 389. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.

Forma de Realización 390. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

Forma de Realización 391. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es miastenia gravis.

Forma de Realización 392. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es colangitis biliar primaria o cirrosis biliar primaria.

Forma de Realización 393. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Forma de Realización 394. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es glomerulonefritis.

Forma de Realización 395. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es púrpura trombocitopénica idiopática.

Forma de Realización 396. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico.

Forma de Realización 397. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es esclerodermia.

Forma de Realización 398. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es síndrome CREST.

Forma de Realización 399. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es infertilidad.

Forma de Realización 400. El método de cualquiera de las formas de realización 382 a 399, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 5 semanas, una vez cada 6 semanas, una vez cada 7 semanas, o una vez cada 8 semanas.

Forma de Realización 401. El método de la forma de realización 400, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada 4 semanas.

Forma de Realización 402. El método de la forma de realización 401, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez por semana.

Forma de Realización 403. El método de la forma de realización 401, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada dos semanas.

Forma de Realización 404. El método de la forma de realización 401, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada tres semanas.

Forma de Realización 405. El método de la forma de realización 401, en donde el conjugado de IL-2 se administra al sujeto que lo necesita una vez cada cuatro semanas.

Forma de Realización 406. El método de cualquiera de las formas de realización 382 a 405, en donde se determina que el sujeto que necesita tratamiento exhibe una concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 407. El método de la forma de realización 406, en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto es de aproximadamente 14 IU/mL o mayor, o de aproximadamente 15 IU/mL o mayor.

Forma de Realización 408. El método de la forma de realización 407, en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto es de aproximadamente 14 IU/mL o mayor.

Forma de Realización 409. El método de la forma de realización 407, en donde la concentración aumentada de factor reumatoide en la sangre del sujeto es de aproximadamente 15 IU/mL o mayor.

Forma de Realización 410. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto; y

(b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 14 IU/mL.

Forma de Realización 411. El método de la forma de realización 410, en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2 al sujeto que lo necesita si la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 15 IU/mL.

Forma de Realización 412. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 14 IU/mL.

Forma de Realización 413. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 15 IU/mL.

Forma de Realización 414. El método de cualquiera de las formas de realización 382 a 405, en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 414.1. El método de cualquiera de las formas de realización 382 a 405, en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR), opcionalmente usando el método de Westergren o el método de Wintrobe, antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 415. El método de cualquiera de las formas de realización 414-414.1, en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Westergren antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 416. El método de cualquiera de las formas de realización 414-414.1, en donde se determina si el sujeto exhibe un test de tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) usando el método de Wintrobe antes de la administración al sujeto de la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 417. El método de cualquiera de las formas de realización 414 a 416, en donde el sujeto es una mujer menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 20 mm/h.

Forma de Realización 418. El método de cualquiera de las formas de realización 414 a 416, en donde el sujeto es una mujer mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 30 mm/h.

Forma de Realización 419. El método de cualquiera de las formas de realización 414 a 416, en donde el sujeto es un hombre menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 15 mm/h.

Forma de Realización 420. El método de cualquiera de las formas de realización 414 a 416, en donde el sujeto es un hombre mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que 20 mm/h.

Forma de Realización 421. El método de cualquiera de las formas de realización 414 a 416, en donde el sujeto es un niño y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 10 mm/h.

Forma de Realización 422. Un método para tratar una enfermedad inmune en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) en el sujeto; y

(b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la ESR es anormal.

Forma de Realización 423. El método de la forma de realización 422, en donde se determina que el sujeto exhibe una tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) en un ensayo usando el método de Wintrobe.

Forma de Realización 424. El método de la forma de realización 422, en donde se determina que el sujeto exhibe una tasa de sedimentación de eritrocitos anormal (ESR) en un ensayo usando el método de Westergren.

Forma de Realización 425. El método de la forma de realización 424, en donde el sujeto es una mujer menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 20 mm/h.

Forma de Realización 426. El método de la forma de realización 424, en donde el sujeto es una mujer mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 30 mm/h.

Forma de Realización 427. El método de la forma de realización 424, en donde el sujeto es un hombre menor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 15 mm/h.

Forma de Realización 428. El método de la forma de realización 424, en donde el sujeto es un hombre mayor de 50 años y exhibe una tasa de Westergren mayor que 20 mm/h.

Forma de Realización 429. El método de la forma de realización 424, en donde el sujeto es un niño y exhibe una tasa de Westergren mayor que aproximadamente 10 mm/h.

Forma de Realización 430. El método de cualquiera de las formas de realización 382 a 405, en donde se determina que el sujeto que lo necesita exhibe una concentración aumentada de proteína C reactiva (CRP) en sangre antes de administrarse al sujeto la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 431. El método de la forma de realización 430, en donde se determina que el sujeto que lo necesita exhibe una concentración aumentada de proteína C reactiva (CRP) en sangre mayor que 10 mg/L antes de administrarse al sujeto la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 432. Un método para tratar una enfermedad inmune en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar la concentración de proteína C reactiva (CRP) en la sangre del sujeto; y

(b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de proteína C reactiva (CRP) en la sangre del sujeto es anormal.

Forma de Realización 433. El método de la forma de realización 432, en donde se determina que el sujeto que lo necesita exhibe una concentración aumentada de proteína C reactiva (CRP) en sangre mayor que 10 mg/L antes de administrarse al sujeto la cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2.

Forma de Realización 434. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar la concentración de péptido citrulinado anticíclico(anti-CCP) en la sangre del sujeto; y

(b) administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de factor reumatoide en la sangre del sujeto es anormal.

Forma de Realización 435. El método de la forma de realización 434, en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado de IL-2 al sujeto que lo necesita si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico(anti-CCP) en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 20 Iu/mL.

Forma de Realización 436. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico(anti-CCP) en la sangre del sujeto es anormal.

Forma de Realización 437. Un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de IL-2 de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 381 si se determina que la concentración de péptido citrulinado anticíclico(anti-CCP) en la sangre del sujeto es mayor que aproximadamente 20 Iu/mL.

Forma de Realización 438. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es psoriasis.

Forma de Realización 439. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es enfermedad celíaca.

Forma de Realización 440. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es colitis ulcerosa.

Forma de Realización 441. El método de la forma de realización 384, en donde la enfermedad autoinmune es pénfigo.

Forma de Realización 442. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64.

Forma de Realización 443. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65.

Forma de Realización 444. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.

Forma de Realización 445. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67.

Forma de Realización 446. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68.

Forma de Realización 447. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69.

Forma de Realización 448. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70.

Forma de Realización 449. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71.

Forma de Realización 450. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.

Forma de Realización 451. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73.

Forma de Realización 452. El conjugado de IL-d de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74.

Forma de Realización 453. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75.

Forma de Realización 454. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76.

Forma de Realización 455. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 93-93.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 77.

Forma de Realización 456. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 155-155.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170.

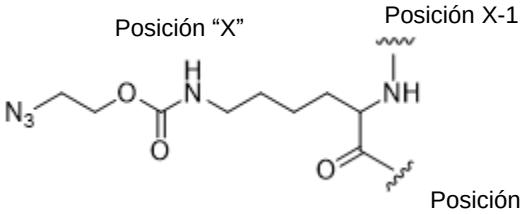
Forma de Realización 457. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 185.

Forma de Realización 458. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 190.

Forma de Realización 459. El conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 167-167.1, en donde el conjugado de IL-2 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 197.

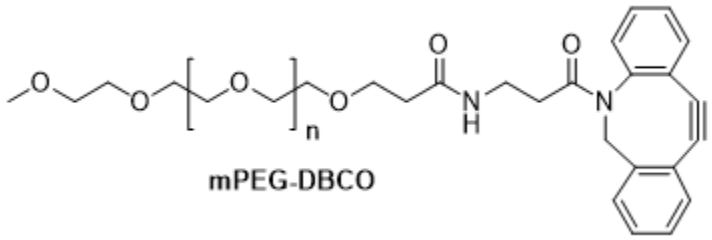
Forma de Realización 460. Un método de elaboración de un conjugado de IL-2, que comprende:

hacer reaccionar un polipéptido de IL-2 que comprende un aminoácido no natural de la fórmula



en donde el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL-2 es reemplazado por el aminoácido no natural, la Posición X-1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido precedente, la Posición X+1 indica el punto de unión al residuo de aminoácido siguiente, y la Posición X indica la posición del aminoácido que el aminoácido no natural sustituye,

con un mPEG-DBCO de la fórmula



,

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,
por medio de lo cual se produce el conjugado de IL-2.

Forma de Realización 461. El método de la forma de realización 460, en donde la Posición X es P1, T2, S3, S4, S5, T6, K7, K8, Q10, L11, E14, H15, L17, L18, D19, Q21, M22, N25, G26, N28, N29, Y30, K31, K34, T36, M45, P46, K47, A49, T50, E51, L52, K53, H54, Q56, E59, E66, N70, Q73, S74, K75, N76, F77, H78, R80, P81, R82, D83, S86, N87, I88, V90, I91, L93, E94, K96, G97, S98, E99, T100, T101, F102, M103, C104, E105, Y106, A107, D108, D108 en la variante N87R, E109, T110, A111, T112, E115, N118, R119, T122, F123, S124, Q125, S126, S129, T130, L131, o T132, en referencia con las posiciones de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 3.

Forma de Realización 462. El método de la forma de realización 460, en donde la Posición X es A1, P2, T3, S4, S5, S6, T7, K8, K9, Q11, L12, E15, H16, L18, L19, D20, Q22, M23, N26, G27, N29, N30, Y31, K32, K35, T37, M46, P47, K48, A50, T51, E52, L53, H55, Q57, E60, E67, N71, Q74, S75, K76, N77, F78, H79, R81, P82, R83, D84, S87, N88, I89, V91, I92, L94, E95, K97, G98, S99, E100, T101, T102, F103, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, D109 en la variante N88R, E110, T111, A112, T113, E116, N119, R120, T123, S125, Q126, S127, S130, T131, L132, o T133, en referencia con las posiciones de aminoácidos dentro de la SEQ ID NO: 4.

Forma de Realización 463. El método de cualquiera de las formas de realización 460-462, en donde el polipéptido de IL-2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 o 4 en donde por lo menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL-2 es reemplazado por el aminoácido no natural.

Forma de Realización 464. El método de cualquiera de las formas de realización 460-463, en donde el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

Forma de Realización 465. El método de cualquiera de las formas de realización 460-463, en donde el PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 50 kDa.

Forma de Realización 466. El método de las formas de realización 460, en donde el conjugado de IL-2 es el conjugado de IL-2 de cualquiera de las formas de realización 1-381 o 442-459.

EJEMPLOS

[0477] Estos ejemplos tienen un carácter exclusivamente ilustrativo y no limitan el alcance de las reivindicaciones provistas.

[0478] Cada uno de los compuestos divulgados en el Ejemplo 1 utilizaron la SEQ ID NO: 4 y el resto [AzK_PEG], en donde la posición del aminoácido sustituido en el conjugado de IL-2 está en referencia a las posiciones en la SEQ ID NO: 4.

[0479] Por ejemplo, el compuesto denominado “K9_30kDa” en la Tabla **3**, se preparó usando métodos similares a los divulgados en el Ejemplo 1, en donde primero se preparó una proteína que tiene la SEQ ID NO: 4 en la cual prolina en la posición 9 se reemplazó por AzK. La proteína que contiene AzK luego se dejó reaccionar en condiciones de química clic con DBCO que comprende un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa para obtener un producto que tiene la SEQ ID NO: 20 que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III), en donde W es un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

[0480] En otro ejemplo, el compuesto denominado “H16_30kDa” en la Tabla **3** se preparó primero preparando una proteína que tiene la SEQ ID NO: 4 en donde la prolina en la posición 16 se reemplazó

por AzK. La proteína que contiene AzK luego se dejó reaccionar en condiciones de química clic con DBCO que comprende un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa para obtener un producto que tiene la SEQ ID NO: 21 que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III), en donde W es un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

[0481] En otro ejemplo, el compuesto denominado "N26_30kDa" en la Tabla **3** se preparó primero preparando una proteína que tiene la SEQ ID NO: 4 en donde el ácido glutámico en la posición 26 se reemplazó por AzK. La proteína que contiene AzK luego se dejó reaccionar en condiciones de química clic con DBCO que comprende un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa para obtener un producto que tiene la SEQ ID NO: 25 que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III), en donde W es un grupo metoxi PEG, lineal que tiene un peso molecular promedio de 30kDa.

[0482] El siguiente es un ejemplo de procedimiento detallado para preparar los compuestos de IL-2 usados en la presente. Los conjugados de IL-2 se expresan como cuerpos de inclusión en *E. coli* usando los métodos divulgados en la presente en donde los plásmidos de expresión que codifican la proteína con la secuencia de aminoácidos deseada se preparan conteniendo (a) un par de bases no naturales que comprenden un primer nucleótido no natural y un segundo nucleótido no natural para proporcionar un codón en la posición deseada en la que se incorpora un aminoácido no natural N6 -((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK) y un anticodón coincidente en un ARNt, (b) un plásmido que codifica un ARNt 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-ARNt sintetasa derivada de *M. barkeri* (*Mb* PylRS), y (d) *N*6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK). El oligonucleótido bicatenario que codifica la secuencia de aminoácidos de la variante de IL-2 deseada contiene un codón AXC en, por ejemplo, la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 34, 36, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 59, 66, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 90, 91, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 108 en la variante N87R, 109, 110, 111, 112, 115, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 129, 130, 131, o 132 de la secuencia que codifica la proteína que tiene la SEQ ID NO: 3, o en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 35, 37, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 55, 57, 60, 67, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 109 en la variante N88R, 110, 111, 112, 113, 116, 119, 120, 123, 125, 126, 127, 130, 131, 132, o 133 de la secuencia que codifica la proteína que tiene SEQ ID NO: 4, en donde X es un nucleótido no natural descripto

en la presente. 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 coincide con AXC en lugar de su secuencia nativa, en donde Y es un nucleótido no natural descripto en la presente y que puede ser igual o diferente al nucleótido no natural en el codón. X y Y se seleccionan entre los nucleótidos no naturales dTPT3, dNaM y dCNMO descriptos en la presente. La proteína expresada se purifica y se vuelve a plegar usando procedimientos estándar antes de pegilar de forma sitio-específica el producto de IL-2 que contiene AzK usando química clic libre de cobre mediada por DBCO para unir los restos de mPEG covalentes estables a AzK (véase el **Esquema 1** a continuación).

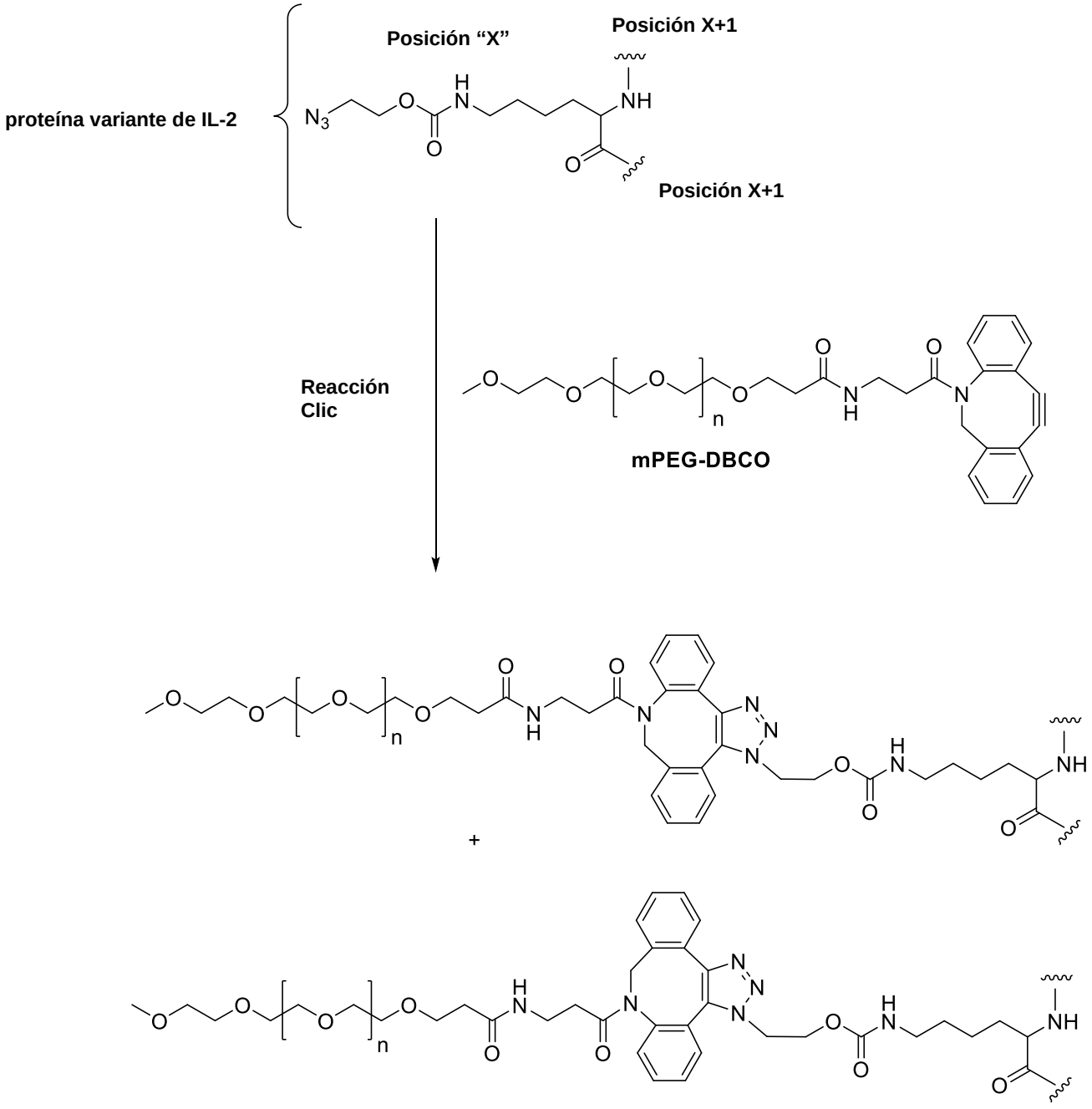
EJEMPLO 1

[0483] Perfil de respuesta inmune *ex-vivo* de los ejemplos de compuestos de IL-2 en muestras de PBMC derivadas del sistema primario de reducción de leucocitos humano (LRS)

[0484] Para determinar cómo la especificidad diferencial del receptor de los ejemplos de compuestos de IL-2 afecta la activación de subpoblaciones de células inmunitarias primarias, el perfil de concentración-respuesta de la activación de linfocitos en muestras de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) derivadas de LRS humano se realizó mediante citometría de flujo multicolor. Los conjugados de la **Tabla 3** se sintetizaron mediante la modificación de la SEQ NO. 1.

[0485] Los ejemplos de conjugados de IL-2 que fueron sometidos al análisis funcional se ilustran en la Tabla **3**. Los conjugados de IL-2 se expresaron como cuerpos de inclusión en *E. coli*, se purificaron y se volvieron a plegar usando procedimientos estándar antes de pegilar el producto de IL-2 de manera específica en el sitio usando química de clic libre de cobre mediada por DBCO para unir los restos de mPEG covalentes estables a AzK (**Esquema 1**).

[0486] Esquema 1. Ejemplos de síntesis de variantes de interleucina de AzK_PEG (en donde n **indica el número de unidades de PEG repetidas**). Se ilustran los regioisómeros formados a partir de la reacción clic.



Proteínas variantes de IL-2 Azk_PEG

[0487] Estos estudios se realizaron en PrimityBio LLC (Fremont, CA). Linfocitos primarios derivados de muestras de LRS humano se trataron con series de diluciones de los ejemplos de compuestos de IL-2 y se cuantificaron en base a la señal pSTAT5 en cada tipo de célula de linfocito usando el panel ilustrado en la Tabla **2.**

[0488] Tabla 2. Poblaciones de células indicadoras clave

Marcador	Población de Células
CD3	Células T

CD4	Células Th
CD8	Células T efectoras
CD45RA	Células T naïve
CD56	Células NK
CD14/19	Monocitos/células B
CD25	Tregs o célula T experimentada
CD127	No Treg
CD62L	Células T con memoria vs células T efectoras
pSTAT5 (Y694)	Marcador de activación

[0489] Los datos de citometría de flujo se analizaron para la activación de diferentes subconjuntos de células T y NK en modo concentración-respuesta, leyendo la acumulación de pSTAT5 después del tratamiento con una ejemplo de variante de IL-2 K9_30kDa.

[0490] La **Figura 4A**-**Figura 4B** ilustran las curvas de respuesta a la dosis para la señal pSTAT5 en una célula primaria de LRS humano (**Figura 4A**) y la respuesta de proliferación en poblaciones de CTLL-2 de ratón (**Figura 4B**).

[0491] La **Tabla 3** ilustra la EC50 de respuesta a la dosis para la señal pSTAT5 (EC50) en muestras de LRS humano o la proliferación de CTLL-2 tratadas con la variante indicada de IL-2.

Tabla 3 EC50 de respuesta a la dosis para la señal pSTAT5 (EC50) en muestras de LRS humano o la proliferación de CTLL-2 tratadas con la variante indicada de IL-2

Compuesto	Células NK	Células t CD8+	Células Treg	Relación CD8+/Treg	Aumento en veces en la EC50 de Treg vs IL-2 nativa	Proliferación de CTLL-2
IL-2 nativa	4586	31024	75	414	1	455,8
K9_30kDa	169578	1100679	2217	496	30	504
H16_30kDa	2545257	12070108	34976	345	466	80755
L19_30kDa	6756768	22436430	93205	241	1243	3510
D20_30kDa	2643930	9505217	1129455	8	15059	689939
M23_30kDa	143620	539824	1030	524	14	1102
N26_30kDa	258531	1188859	2459	483	33	2594
N88_30kDa	3298113	11111537	323201	34	4309	66606
E100_30kDa	35088	195823	483	405	6	1676
N119_30kDa	34010	143380	535	268	11	1215
T123_30kDa	33396	152928	269	569	6	255
Q126_30kDa	3676807	19722480	29454	670	393	3584
S127_30kDa	20210	92190	150	615	3	123
T131_30kDa	24207	132922	258	515	3	641
N88R/D109_30kDa	2780819	12503386	175805	71	3663	59577
V91K	20537	102255	142	720	3	99,5

N88R	2312847	15025734	11082	1356	148	363

[0492] Los valores de EC50 (pg/ml) se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis generadas a partir de los gráficos MFI. *Cambio de potencia de Treg en comparación con IL-2 nativa (IL-2 de tipo salvaje) ejecutada en cada experimento individual.

EJEMPLO 2

[0493] Diseño de conjugados de IL-2-PEG que preferentemente reducen la señal en el receptor beta-gamma de IL-2 versus el complejo alfa beta gamma de IL-2 R

[0494] Para identificar los sitios de PEGilación del polipéptido de la SEQ ID NO. 3 o 4, se usaron los datos estructurales del complejo de señalización de IL-2/ receptor heterotrimérico (PDB: 2ERJ, [Stauber 2006]) para guiar el diseño del del conjugado de IL-2s. Los conjugados de IL-2 resultantes se prepararon según lo descripto en la presente. Las proteínas que comprenden el aminoácido no natural N6-((2-azidoetoxi)-carbonil)-L-lisina (AzK) se expresaron como cuerpos de inclusión en *E. coli*, se purificaron y re-plegaron usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Las proteínas que comprenden AzK luego se dejaron reaccionar con un reactivo que contiene DBCO que comprende el grupo PEG deseado (por ejemplo, un grupo PEG con un tamaño seleccionado entre 5kDa, 10kDa, 15kDa, 20kDa, 25kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 45kDa, 50kDa, 55 kDa, y 60kDa) para obtener el conjugado de IL-2 deseado.

EJEMPLO 3

[0495] Diseño y selección de conjugados de IL-2-PEG que reducen preferentemente la señalización sobre el receptor beta gamma de IL-2 versus el complejo alfa beta gamma de IL-2 R

[0496] Varios conjugados de IL-2 que tienen la SEQ ID NO: 4 donde un residuo de aminoácido en una posición indicada fue reemplazado por una estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) con el tamaño de PEG indicado fueron seleccionados en base a la actividad funcional en Discoverx (Fremont CA) usando el ensayo de Receptor de Citocina IL-2 PathHunter. Por ejemplo, el compuesto identificado como “D20_30” en este ejemplo es el compuesto que tiene la SEQ ID NO: 4 donde la estructura de la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo D20 (SEQ ID NO: 67) con un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa. De forma similar, se testearon los siguientes compuestos en este Ejemplo:

Tabla 4(a)

Compuesto	Estructura
H16_30	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo H16 (SEQ ID NO: 65) con un mPEG lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa
D20_30	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo D20 (SEQ ID NO: 67) con un mPEG lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa
N88_30	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo N88 (SEQ ID NO: 70) con un mPEG lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa
L12_30	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo L12 (SEQ ID NO: 244) con un mPEG lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa
E15_30	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo E15 (SEQ ID NO: 245) con un mPEG lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa

[0497] El ensayo utilizó una línea celular U2OS humana recombinante que expresa las subunidades del receptor de IL-2 beta (IL-2Rβ) y gamma (IL-2Rgamma), cada una fusionada a la mitad de una enzima reportera dividida. Se diseñó una segunda línea celular para expresar la subunidad IL-2Ralfa. Las pruebas paralelas con estas dos líneas celulares permitieron la evaluación de la activación de la variante del receptor alfa beta gamma de IL-2 así como el complejo beta gamma basal. La actividad de agonista de IL-2 en el complejo receptor beta gamma de IL-2 estimula la dimerización del receptor y la reconstitución de la beta-galactosidasa reportera que da como

resultado una señal quimioluminiscente. El ensayo se ejecutó en modo agonista para determinar la potencia (EC_{50}) de cada conjugado de IL-2 testeado y se determinaron los perfiles de respuesta a la dosis entre los tipos de célula IL2Ralfa positivas y negativas para cada conjugado de IL-2.

[0498] Metodología para el ensayo de agonistas beta gamma y alfa beta gamma del receptor IL2 Discoverx

[0499] Líneas de células PathHunter se expandieron a partir de reservas de congelador de acuerdo con procedimientos estándar. Las células se sembraron en un volumen total de 20 µl en microplacas de paredes blancas de 384 pocillos y se incubaron durante el tiempo apropiado antes de la prueba. Para la determinación de los agonistas, las células se incubaron con el conjugado de IL-2 con el fin de inducir la respuesta. Se realizó una dilución intermedia de las reservas de muestra para generar una muestra 5X en el tampón de ensayo. Se agregaron aproximadamente 5 µl de muestra 5X a las células y se incubaron a 37°C durante un período de 6 horas a 16 horas, dependiendo del ensayo. La concentración de vehículo fue de 1%. La señal de ensayo se generó mediante una única adición de 12,5 o 15 µl (50% v/v) de cóctel de reactivos PathHunter Detection para ensayos de agonistas y antagonistas respectivamente, seguida de incubación a temperatura ambiente durante una hora. Para algunos ensayos, la actividad se detectó utilizando un reactivo de detección de alta sensibilidad (PathHunter Flash Kit) con el fin de mejorar el rendimiento del ensayo. En estos ensayos, se incorporó a los pocillos un volumen igual de reactivo de detección (25 µL o 30 µL), seguido de la incubación a temperatura ambiente durante una hora. Las microplacas se leyeron después de la generación de señales con un instrumento PerkinElmer Envision para la detección de señales quimioluminiscentes.

[0500] La actividad de los compuestos se analizó utilizando el software de análisis de datos CBIS (ChemInnovation, CA). El porcentaje de actividad se calculó mediante la siguiente fórmula:

% Actividad =100% x (ULR media de la muestra de prueba - ULR media del vehículo de control)/(ligando de control de ULR MAX media - ULR media del vehículo de control). La actividad de los compuestos se ilustra en las Figuras 5A, 5B, y 5C.

[0501] Los datos de potencia (EC_{50}) del agonismo del receptor de IL-2 en la selección basada en células de conjugados de IL-2 se indican en la tabla a continuación. Los valores de EC50 se informan en nanogramos de conjugado de IL-2 por ml. Adviértase que, para facilitar la comparación de los compuestos PEG-ilados y no-PEG-ilados, el valor de masa informado corresponde a la masa del polipéptido de IL-2 en cada conjugado de IL-2 y no incluye la masa de los componentes mPEG o enlazador.

Tabla 4(b)

Conjugado de IL-2	EC_{50} (ng/mL) Alfa beta gamma	EC_{50} Beta gamma (ng/mL)
IL-2 Nativa	2,6	56
K9	<0,5	531
L12	0,6	1375
E15	0,1	187
N88	19,6	16190
M23	0,1	367
H16	3,3	5742
L19	0,14	4265
D20	24	18660
E100	1,4	454

EJEMPLO 4

[0502] Selección de conjugados de IL-2 en ratones

[0503] Para caracterizar los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de cada conjugado de IL-2 en ratones, cada conjugado descripto en la Tabla 5(a) se administró como una única inyección subcutánea en ratones C57/BL6 naïve a aproximadamente 0,9 mg/kg (nota: la dosis fue determinada midiendo la masa de proteína polipéptido y no incluyó la masa del polietilen glicol o restos enlazadores). Las muestras se recolectaron vía sangrado terminal como se indica en la Tabla 5(a), se recolectaron en los tiempos indicados y se sometieron a análisis de PK mediante ELISA y citometría de flujo para cuantificar la señalización, activación y proliferación de las poblaciones individuales de linfocitos. Todos los compuestos utilizados en este estudio, excepto N88_30kD, tienen la SEQ ID NO: 4 en donde el aminoácido en la posición indicada fue sustituido por la estructura de la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo de aminoácido indicado que comprende un grupo mPEG, lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa. Para la variante N88_30kD, el compuesto tenía la secuencia SEQ ID NO: 4 donde el aminoácido en la posición indicada fue sustituido por la estructura de la Fórmula (IV), la Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y (V) fue sustituida en el residuo de aminoácido indicado que comprende un grupo mPEG, lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa.

Tabla 5(a). Detalles del estudio de PK/PD en ratones

Conjugado de IL-2	Dosis (mg/kg)	Vía de la dosis	Punto en el tiempo para la recolección (Días)	Recolección
vehículo	0	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal

K9_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
L19_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
Q126_30kD	0,4	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
E100_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
N88R/D109_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
T123_30kD	0,8	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
N88_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal
H16_30kD	0,9	Subcutánea	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Sangrado terminal

[0504] El bioanálisis de muestras de plasma se realizó usando un ensayo ELISA de IL-2 humana disponible comercialmente (Abcam, Cambridge, Reino Unido). Las concentraciones de cada conjugado de IL-2 dosificado y el estándar interno en muestras derivadas de plasma se determinaron siguiendo las instrucciones del fabricante, y cada punto en el tiempo se midió bajo las condiciones dentro del rango lineal de la medición estándar. Los perfiles de concentración plasmática de los conjugados de IL-2 K9_30kD, L19_30kD, N88R/D109_30kD, H16_30kD, Q126_30kD, y N88_30kD (todos dosificados a 0,9 mg/kg) están graficados en la Figura 6.

[0505] Para caracterizar los efectos farmacodinámicos de los conjugados de IL-2 en ratones, cada conjugado se dosificó como una única inyección subcutánea en ratones C57/Bl6 naïve a una dosis de aproximadamente 0,9 mg/kg (nota: la dosis se determinó midiendo la masa del polipéptido proteína y no incluyó la masa del polietilen glicol o restos enlazadores). Las muestras se recolectaron vía sangrado terminal como se indica en la Tabla 5. La formulación de los compuestos, la dosificación y la recolección de muestras se llevaron a cabo en Crown Bio (La Jolla, CA). PrimityBio (Fremont, CA) llevó a cabo un análisis farmacodinámico mediante citometría de flujo y este análisis se utilizó para cuantificar la señalización, activación y proliferación de las poblaciones de linfocitos individuales.

Tabla 5(b). Panel de marcadores para el estudio de citometría de flujo de conjugados de IL-2 en ratones C57/BL6

Panel de marcadores de citometría de flujo
CD3
CD4

CD8
CD44
CD25
FoxP3
NK1.1
STAT5
Ki-67
ICOS
Helios

[0506] En primer término las células fueron separadas en singletes usando FSC-A por FSC-HORA para excluir cualquier agregado o doblete. Dentro de este cuadrante, las células se separan en una dispersión hacia adelante media a alta (FSC-A) y una dispersión lateral (SSC-A) para excluir los glóbulos rojos y los desechos. A continuación, las células T se separan como la población CD3+. Las células T luego se dividen en células T CD4+ y células T CD8+. Luego, se separan las Treg de las células T CD4 + como la población CD25+ FoxP3+. Las células NK se identifican a partir de la población CD3 negativa como la población NK1.1 positiva. La estadística y gráfica para la derivación de los valores de EC50, la intensidad de fluorescencia media (MFI) para cada población celular, donante y el conjugado de IL-2 dosificado se calculó a partir de la señal en el canal de detección de STAT5 fosforilado utilizando el software CellEngine. Las estadísticas se analizaron utilizando Spotfire. Dentro de Spotfire, los datos se graficaron en una escala logarítmica para las dosis de conjugado de IL-2 y una escala lineal para las lecturas de MFI. Estos datos se ajustaron mediante una ecuación de regresión logística de 4 parámetros. La EC50 se calculó como el punto de inflexión de la curva. Para cada conjugado de IL-2 probado, las células Treg (CD3+ CD4+ CD25 high FoxP3+) se cuantificaron en singletes (linfocitos totales observados). El cambio en veces medio de Treg (% en singletes) de tres animales independientes se grafica para cada conjugado de IL-2, representado como el porcentaje máximo de Treg en singletes/porcentaje de Treg en singletes en muestras predosificadas. Cada barra representa el error estándar de la media indicada. Los resultados que muestran el cambio en veces máximo en el porcentaje de Treg en los singletes a partir de la dosis subcutánea de conjugados de IL-2 en ratones se ilustran en la Figura 7.

[0507] Se determinó el porcentaje de Treg en los singletes versus tiempo después una dosis subcutánea única de los conjugados de IL-2 en los ratones C57/BL6. Para cada conjugado de IL-2, las muestras se sometieron a citometría de flujo para identificar y cuantificar la proporción de la población de células Treg (CD3+ CD4+ CD25+ FoxP3+) dentro de la población de células total

(singletes). La Figura 8 ilustra los datos para IL-2 K9_30kD, L19_30kD, Q126_30kD, y H16_30kD.

[0508] La Figura 9A ilustra la proporción de la población de células T CD8+ (CD3+ CD4- CD8+) dentro de la población de células total (singletes) en ratones C57/BL6 para los conjugados de IL-2 K9_30kD, L19_30kD, Q126_30kD, y H16_30kD. Cada punto representa la media de tres animales independientes, las barras de error representan el error estándar de la media.

[0509] La Figura 9B ilustra la población de células T CD8+ (CD3+ CD4- CD8+) dentro de la población de células total (singletes) para los conjugados de IL-2 E100_30kD, N88R/D109_30kD, T123_30kD, N88_30kD, y V91_30kD en ratones C57/BL6. Cada punto representa la media de tres animales independientes, las barras de error representan el error estándar de la media.

EJEMPLO 5

[0510] Análisis farmacocinético de los conjugados de IL-2 luego de la dosificación subcutánea en monos Cynomolgus

[0511] Los siguientes compuestos listados en la Tabla 6 se utilizaron en el Ejemplo 5:

Tabla 6.

Compuesto	Estructura
H16_30kD	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo H16 (SEQ ID NO: 65) con un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa
N88_30kD	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (IV), Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y (V) fue sustituida en el residuo N88 (SEQ ID NO: 190) con un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa
L19_30kD	SEQ ID NO: 4 en donde la estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III) fue sustituida en el residuo L19 (SEQ ID NO: 66) con un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa
N88R/D109_30kD	SEQ ID NO: 4 en donde N88 es sustituido con R y la estructura de la Fórmula (IV), Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y (V) fue sustituida en el

	residuo D109 (SEQ ID NO: 197) con un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa

[0512] L19_30kD, H16_30kD, y N88_30kD se administraron por vía subcutánea a tres monos Cynomolgus machos a una dosis de 0,37 mg/kg N88_30kD, 0,03 mg/kg L19_30kD, 0,16 mg/kg L19_30kD, 0,12 mg/kg H16_30kD, 0,67 mg/kg H16_30kD, y 0,2 mg/kg H16_30kD. Los perfiles de concentración en plasma de los conjugados de IL-2 L19_30kD, H16_30kD, y N88_30kD se ilustran en la Figura 10.

[0513] Los conjugados de IL-2 N88_30kD, L19_30kD, H16_30kD, y H16_50kD se administraron por vía subcutánea a tres monos Cynomolgus machos a una dosis de 0,37 mg/kg N88_30kD, 0,2 mg/kg H16_30kD, 0,67 mg/kg H16_30kD, 0,03 mg/kg L19_30kD, 0,16 mg/kg L19_30kD, 0,2 mg/kg H16_50kD, y 0,8 mg/kg H16_50kD el Día 0. Para cada conjugado de IL-2, se recolectaron muestras de sangre periférica en los puntos de tiempo indicados y las muestras se sometieron a citometría de flujo para identificar y cuantificar la proporción de la población de células Treg dentro del total de la población de células sanguíneas (singletes). Cada punto representa la media de tres animales independientes, las barras de error representan el error estándar de la media. El bioanálisis de muestras de plasma se realizó utilizando un ensayo ELISA de IL-2 humana que captura los conjugados de IL-2 en la superficie usando anti-IL-2 y detecta el conjugado de IL-2 mediante anticuerpos anti-PEG. Se determinaron las concentraciones de cada artículo de prueba y el estándar interno en muestras derivadas de plasma, y cada punto de tiempo se midió en condiciones dentro del rango lineal de la medición estándar. Los resultados que muestran la identidad y cantidad de la proporción de la población de células Treg dentro del total de la población de células sanguíneas (singletes) en monos Cynomolgus luego de la dosificación con los conjugados de IL-2 N88_30kD, H16_30kD, H16_50kD, y L19_30kD se ilustran en la Figura 11.

[0514] Los conjugados de IL-2 N88_30kD, L19_30kD, H16_30kD, y H16_50kD se administraron por vía subcutánea a tres monos Cynomolgus machos a una dosis de 0,37 mg/kg N88_30kD, 0,03 mg/kg L19_30kD, 0,16 mg/kg L19_30kD, 0,12 mg/kg H16_30kD, 0,67 mg/kg H16_30kD, 0,2 mg/kg H16_50kD, y 0,80 mg/kg H16_50kD en el Día 0. Los resultados que muestran la identidad y cantidad de la proporción de la población de células T CD8+ dentro del total de la población de células sanguíneas (singletes) en monos Cynomolgus luego de la dosificación con los conjugados de IL-2 N88_30kD, H16_30kD, H16_50kD, y L19_30kD se ilustran en la Figura 12.

EJEMPLO 6

[0515] Dosificación de monos Cynomolgus con los conjugados de IL-2

[0516] Los conjugados de IL-2 descriptos en la Tabla 7 a continuación fueron dosificados en monos Cynomolgus habiendo 3 animales macho en cada grupo de dosificación (24 animales en total). Los animales recibieron una única dosis subcutánea del conjugado IL-2 indicado al día 0. Cada uno de los conjugados que se describen a continuación, excepto H16_30kDa y H16_50kDa, tenía la SEQ ID NO: 4 en donde la posición de aminoácido indicada se sustituye con la estructura de la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III), y contienen una cadena PEG del tamaño indicado. Por ejemplo, la variante identificada como "L19_30kDa" tiene la SEQ ID NO: 4 en la cual el aminoácido en la posición L19 es reemplazado por la estructura de la Fórmula (II), la Fórmula (III), o una mezcla de la Fórmula (II) y (III), y contiene un grupo PEG lineal de 30 kDa. Para las variantes H16_30kDa y H16_50kDa, los compuestos tenían la SEQ ID NO: 4 en donde la posición de aminoácido indicada se sustituye con la estructura de la Fórmula (IV), la Fórmula (V), o una mezcla de la Fórmula (IV) y (IV), y un grupo mPEG, lineal que tiene un peso molecular de 30 kDa o 50kDa, respectivamente.

Tabla 7.

Grupo	Producto de ensayo	Nivel de dosis (mg/kg)
1	Vehículo	No disponible
2	N88_30kDa	0,37
3	L19_30kDa	0,03
4	L19_30kDa	0,16
5	H16_30kDa	0,12
6	H16_30kDa	0,67
7	H16_50kDa	0,2
8	H16_50kDa	0,8

[0517] Se tomaron muestras de sangre de cada animal en los siguientes puntos de tiempo: Muestras para hematología: Día -1, Día 1 (Predosis), 3, 6, 10, 15 y 22. Muestras para farmacocinética y farmacodinamia: (Predosis), 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, y

240, 360, 528 (Día 22) horas post-dosis. Recolección y análisis de muestras de citocinas: Día -1, y Día 1 (Predosis), 8, 24, 72, 120 y 168, 360, y 528 (Día 22) horas post-dosis.

[0518] El pico de cambio en veces en el recuento de glóbulos blancos (WBC), el pico de cambio en veces en el recuento de linfocitos y el día en el que se observaron los recuentos máximos de linfocitos para cada conjugado de IL-2 se indican en la Tabla 8.

Tabla 8.

Número de Grupo	Conjugado de IL-2	Nivel de Dosis (mg/kg)	Pico de cambio en veces de WBC	Pico de cambio en veces de linfocitos	Fecha del pico de linfocitos
1	Vehículo	0	1,04	1,05	Pre dosis
2	N88_30kDa	0,37	1,05	1,19	6 días post
3	L19_30kDa	0,03	1,14	1,28	6 días post
4	L19_30kDa	0,16	2,49	3,21	6 días post
5	H16_30kDa	0,12	1,24	1,31	6 días post
6	H16_30kDa	0,67	2,3	2,76	6 días post
7	H16_50kDa	0,2	1,71	2,25	10 días post
8	H16_50kDa	0,8	2,9	3,38	10 días post

[0519] Los parámetros farmacocinéticos para la variante H16_30kD en primates no humanos a dosis de 0,12 mg/kg y 0,67 mg/kg se ilustran en la Tabla 9 a continuación y los gráficos de concentración plasmática versus tiempo de la variante H16_30kD a una dosis de 0,12 mg/kg y 0,67 mg/kg se ilustran en la Figura 13 (la dosis de 0,12 mg/kg se ilustra como el trazo inferior, mientras que la dosis de 0,67 mg/kg se ilustra como el trazo superior).

Tabla 9.

Dosis de la variante H16_30kD	Media $t_{1/2}$ (horas)	Media AUC last (h*ng/mL)	Media Cmax (ng/mL)
0,12 mg/kg	17,2	18,349	361
0,67 mg/kg	18,0	71,940	1,358

[0520] Los gráficos de concentración plasmática de la variante H16_30kDa a una dosis de 0,12 mg/kg, y la variante H16_50kDa a una dosis de 0,2 mg/kg, se ilustran en la Figura 14, en donde el trazo para la variante 30 kDa se ilustra como el trazo inferior (cuadrados) y el trazo para la variante 50 kDa se ilustra como el trazo superior (triángulos). El gráfico de porcentaje de células T_{reg} en singletes versus tiempo post dosis en el plasma de primates no humanos para la variante H16_30kDa a una dosis de 0,12 mg/kg, y la variante H16_50kDa a una dosis de 0,2 mg/kg, se ilustra en la Figura

15, en donde el trazo para el vehículo es el trazo inferior (cuadrados), el trazo para la variante 30 kDa se indica en el trazo medio, y el trazo para la variante 50 kDa se ilustra en el trazo superior.

EJEMPLO 7

[0521] Para estudiar los efectos del conjugado de IL-2 (H16_50kD) sobre la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) inducida con hemocianina de lapa californiana (KLH) en ratones, se indujo DTH ratones C57BL/6 hembra por sensibilización con KLH al Día 1 y desafío al Día 7, y los ratones fueron tratados con H16_50kD los Días 0 y 3. Los detalles del plan de estudio se listan en la Tabla **10** y además en la Figura **16**.

Tabla 10. Detalles del estudio de DTH

Grupo	Tratamiento con H16_50kD	Nivel de Dosis (mg/kg)	Volumen de Dosis (mL/kg)	Vía de administración, frecuencia	N
1	desafío con KLH solamente + Vehículo	0	0	SC, QD, Día 0 y 3	10
2	KLH + Vehículo	0	0	SC, QD, Día 0 y 3	10
3	KLH + Dosis Baja	0,03	10	SC, QD, Día 0 y 3	10
4	KLH + Dosis Intermedia	0,1	10	SC, QD, Día 0 y 3	10
5	KLH + Dosis Alta	0,3	10	SC, QD, Día 0 y 3	10
6	KLH + Ciclosporina A (CsA)	60	10	PO, QD, Día 1-9	10

SC: inyección subcutánea; QD: una vez por día

[0522] **Inducción de la hipersensibilidad**: El Día 1, los Grupos 2 y 6 de ratones recibieron una inyección subcutánea intraescapular (SC) de una emulsión de KLH/CFA/IFA (2,5 mg/mL) a un volumen de dosis de 0,1 mL (KLH dosis de 250 µg). El Día 7, todos los ratones de los Grupos 1 a 6 recibieron una inyección intradérmica (ID) de KLH (1 mg/mL PBS) en la oreja derecha (o en la oreja izquierda de ser necesario) usando una jeringa Hamilton y un volumen de dosis 10 µL (nivel de dosis de KLH 10 µg).

[0523] La emulsión de KLH/CFA/IFA para la sensibilización se preparó de la siguiente manera: se preparó KLH (Calbiochem; Cat. No. 374807) en PBS para lograr una solución 3X (7,5 mg/mL). Adyuvante incompleto de Freund (IFA, Sigma) y adyuvante completo de Freund (CFA, Sigma) se colocaron en un baño de hielo. La solución de KLH se proporcionó en un tubo cónico de 50 ml; y se

agregó un volumen equivalente de CFA e IFA (1:1:1) para producir una emulsión final de KLH/CFA/IFA a las concentraciones requeridas 1X de 2,5 mg/ml.

[0524] **Administración del vehículo y H16_50kD**: Los Grupos de ratones 1 a 5 fueron tratados subcutáneamente (SC en zona lumbar) el Día 0 y el Día 3. Los ratones del grupo 6 recibieron el control positivo por sonda nasogástrica (PO) del Día 1 al 9. La administración de Ciclosporina A (CsA, Tokyo Chemical Industry) (metil celulosa al 0,5% (400 cP) en agua ultrapura) se realizó 2 horas antes de las inyecciones de KLH el Día 1 y el Día 7.

[0525] **Evaluación del espesor de la oreja y inmunotipos de sangre:** Se realizó una perforación de 8 mm (alrededor del sitio de inyección) de la oreja inyectada (y la contralateral de los animales del Grupo 1) antes del desafío con KLH (el Día 7) y posteriormente los Días 8, 9 y 10. Los animales fueron ligeramente anestesiados por inhalación de isoflurano aproximadamente a las 24 h, 48 h y 72 h después del desafío con KLH. El espesor de la oreja se midió con un micrómetro de ingeniería.

[0526] Se recolectaron muestras de sangre entera (150 µL) de 5 ratones por grupo para todos los grupos el Día 0, Día 3, Día 7 alternativamente mediante venopunción yugular (2-3 horas antes de la dosis de H16_50kD y/o inyección de KLH) y terminalmente el Día 10. Las muestras de sangre se sometieron a inmunofenotipificación de sangre mediante análisis de citometría de flujo (CD45/CD3/CD4/CD25/FoxP3). Se determinó el porcentaje relativo de células T CD4 + que son células Treg (CD25 +/FoxP3 +) para todos los puntos de tiempo. Solo en el día 10, se determinaron los recuentos absolutos de Tregs CD4 + utilizando los recuentos de linfocitos mediante el sistema Sysmex.

[0527] El Día 10, al final de la evaluación final, todos los animales de los Grupos 1-6 fueron anestesiados (con 1-5% de isoflurano) y se recolectaron muestras de sangre (~ 0,5-1 mL) mediante la aorta abdominal o por punción intracardíaca. Luego, los animales se sometieron a exanguinación de la aorta abdominal y se recogieron los tejidos de las orejas inmediatamente después (ambas orejas del Grupo 1 y las orejas inyectadas con KLH para los Grupos 2-6) a fin de proceder a la medición del espesor de las orejas.

[0528] De acuerdo con lo ilustrado en la Figura 17A- Figura 17B, la administración de H16_50kD a 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg redujo los espesores de las orejas en comparación con el control negativo (vehículo solamente), lo que indica la reducción de la hipersensibilidad de tipo retardado. De acuerdo con lo ilustrado en la Figura 17C, el porcentaje relativo de células T CD4+ dentro de la población de células CD25+FoxP3+ aumentó en comparación con el control negativo (vehículo solamente) y el control positivo (Ciclosporina A) mediante la administración de H16_50kD a 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg, respectivamente.

[0529] De acuerdo con lo ilustrado en las Figuras 18A-18C, el porcentaje relativo de células Treg (CD4+CD25+FoxP3+) dentro de una población de células CD45+ (**Figura** 18A), dentro de una población de células TCRβ+ (**Figura** 18B), y dentro de una población de células CD4+ (**Figura** 18C) aumentaron en comparación con el control negativo (vehículo solamente) y el control positivo (Ciclosporina A) mediante la administración de H16_50kD a 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg, respectivamente. La Figura 19 además ilustra que al final del Día 10, los recuentos absolutos de células Treg (CD4+CD25+FoxP3+) fueron más altos en los ratones que recibieron H16_50kD a 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg, respectivamente, en comparación con el control negativo (vehículo solamente) y el control positivo (Ciclosporina A).

[0530] Los datos precedentes demuestran que la administración de H16_50kD mostró actividad terapéutica en un modelo de enfermedad (DTH) que implica la supresión de las respuestas de recuerdo a un agente sensibilizante mediante Treg inducidas.

EJEMPLO 8

[0531] Para caracterizar la unión del conjugado de IL-2 H16_50kD (el conjugado usado en el Ejemplo 7) y el ligando de IL2 humana a las formas humana, de ratón y cynomolgus del receptor Alfa de IL2 y el receptor Beta de IL2, los receptores de IL2 Fc-marcados fueron capturados en un chip sensor recubierto con Proteína A, y la unión de H16_50kD y el ligando de IL2 humana a los receptores se midió con un sistema biosensor Biacore SPR. Se usó una superficie sin receptor (Proteína A solamente) como superficie de referencia.

[0532] Captura de los receptores Fc-marcados sobre los chips sensores recubiertos con Proteína A: La proteína A se acopló a un chip sensor C1 usando acoplamiento de amina estándar según lo descripto en el manual del Biacore. Cada muestra de receptor-Fc se disolvió hasta 0,25 ug/ml y luego se disolvió 1/100 para la captura en la superficie de la Proteína A. Los tiempos de captura se variaron para crear superficies de densidad diferente de ~ 300 a 1000 RU para los estudios cinéticos. Se realizó un experimento adicional utilizando superficies de alta densidad para el receptor Beta humano y de cynomolgus. Estos receptores se capturaron a ~ 8,000 y ~ 13,000 RU, respectivamente.

[0533] Unión de IL2 y H16_50KD a las superficies del receptor alfa humano, de ratón y de cynomolgus: Las muestras de IL2 y H16_50KD fueron testeadas en cuanto a la unión a las superficies del receptor alfa humano, de ratón y cynomolgus usando una serie de concentración de 2 veces de 0,7 a 200 nM. Los datos de respuesta se procesaron restando las señales de una superficie de referencia sin receptor, así como un promedio de inyecciones de tampón usando Scrubber-2

(Biologic Software Pty Ltd). Ocho conjuntos de datos para cada muestra de prueba se ajustaron globalmente a un modelo de interacción 1:1 que incluye una etapa para el transporte en masa.

[0534] Unión de IL2 y H16_50KD a las superficies del receptor beta humano, de ratón y de cynomolgus: Las muestras de IL2 y H16_50KD fueron testeadas en cuanto a la unión a las superficies del receptor beta humano, de ratón y cynomolgus usando una serie de concentración de 2 veces de 16 nM a 4 uM. Los datos de respuesta se procesaron restando las señales de una superficie de referencia sin receptor, así como un promedio de inyecciones de tampón. Cuatro conjuntos de datos para la IL2 que interactúa con las superficies del receptor beta humano y de cynomolgus se ajustaron globalmente a un modelo de interacción 1:1. No se observó unión para H16_50KD a las superficies del receptor beta humano y de cynomolgus.

[0535] Con el fin de determinar su pudo detectarse cualquier interacción para H16_50KD con las superficies del receptor beta humano y de cynomolgus, se realizaron otros estudios de unión usando las superficies de alta densidad de cada receptor. Para estos estudios, primero se sometió a un ensayo H16_50KD usando un concentración doble de 23 nM a 12 uM. No pudo detectarse interacción específica para H16_50KD con el receptor betaR humano o de cynomolgus aún hasta 12 uM de concentración. Por el contrario, se observó una respuesta significativa o 900 RU y 1700 RU para IL2 con las superficies del receptor beta humano y de cynomolgus, respectivamente. No se observó unión de IL2 a la superficie de referencia.

[0536] Resumen de los Resultados: En general, IL2 se unió a las formas Alfa del receptor humano, de ratón y cynomolgus con afinidades similares de ~10 nM, en tanto H16_50KD mostró afinidad por los receptores Alfa ~3 veces más débil a ~30 nM. IL2 se unió al receptor Beta humano y de cynomolgus con una afinidad similar de ~300 nM. No pudo detectarse una unión significativa de H16_50KD a los receptores Beta. H16_50KD parece ser un compuesto con una afinidad por el receptor beta significativamente reducida o ausente en el sentido de que la unión a los receptores beta de IL2 fue indetectable, incluso a altas concentraciones. La Tabla 11 proporciona un resumen de las constantes de unión.

Tabla 11. Constantes de unión de IL2 y H16_50KD a los receptores determinadas a 25°C.

Superficie	Muestra	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	KD (nM)
hAlfaR	IL2	1,3(8)*e8	1,2(7)	9,29(1)**
hAlfaR	H16_50KD	3,88(1)e6	0,1257(4)	32,41(3)
mAlfaR	IL2	8,92(4)e6	0,0986(5)	11,05(1)
mAlfaR	H16_50KD	1,400(3)e6	0,0748(2)	53,42(7)

rAlfaR	IL2	6,4(2)e7	0,59(2)	9,26(1)
rAlfaR	H16_50KD	2,870(7)e6	0,0751(2)	26,16(3)
hBetaR	IL2	9,00(4)e5	0,2634(5)	293(1)
hBetaR	H16_50KD	NO SE DETECTÓ UNIÓN		
rBetaR	IL2	8,51(2)e5	0,2415(4)	283,8(5)
rBetaR	H16_50KD	NO SE DETECTÓ UNIÓN		

NOTA: Los valores entre paréntesis representan la desviación estándar de un ajuste de 8 o 4 conjuntos de datos informados para el último dígito significativo. Por ejemplo, 1,3(8)e8 representa (1,3 ± 0,8) e8. Los valores para la tasa de asociación de IL2 a hAlfaR son muy rápidos y, por tanto, limitados en transporte en masa. Esto conduce a un error mayor. Sin embargo, debido a que las tasas de asociación y disociación están altamente correlacionadas, la relación de los parámetros cinéticos para datos limitados de transporte en masa aún proporciona un valor preciso para la constante de disociación de equilibrio (KD).

[0537] Si bien se han ilustrado y descripto las formas de realización preferidas de la presente invención, los expertos en la técnica advertirán que tales formas de realización tienen un carácter meramente ejemplificativo. Numerosas variantes, cambios, y sustituciones serán evidentes para los expertos sin apartarse de la invención. Se entiende que las distintas variantes a las formas de realización de la invención descriptas pueden ser utilizadas para llevar a la práctica el invento.
Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes queden contemplados en consecuencia.