

REIVINDICACIONES

1. Una molécula bifuncional que comprende una variante de interleucina 7 (IL-7) conjugada con una fracción de unión, en la que:

- la fracción de unión se une a una diana expresada específicamente en la superficie de las células inmunitarias,

- la variante de IL-7 presenta al menos un 75 % de identidad con una IL-7 humana de tipo salvaje (wth-IL-7) que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1, en la que la variante comprende al menos una mutación de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en (i) W142H, W142F o W142Y, (ii) C2S-C141S y C47S-C92S, C2S-C141S y C34S-C129S, o C47S-C92S y C34S-C129S, (iii) D74E, D74Q o D74N, iv) Q11E, Y12F, M17L, Q22E y/o K81R; o cualquier combinación de los mismos, siendo la numeración de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 1, que i) reduce la afinidad de la variante de IL-7 por el receptor de IL-7 (IL-7R) en comparación con la afinidad de wth-IL-7 por IL-7R, y ii) mejora la farmacocinética de la molécula bifuncional que comprende la variante de IL-7 en comparación con una molécula bifuncional que comprende wth-IL-7.

2. La molécula según la reivindicación 1, en la que la variante de IL-7 comprende una sustitución de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en W142H, W142F y W142Y, siendo la numeración de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 1.

3. La molécula según la reivindicación 1 o 2, en la que la variante de IL-7 comprende un grupo de sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en C2S-C141S y C47S-C92S, C2S-C141S y C34S-C129S, y C47S-C92S y C34S -C129S, siendo la numeración de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 1.

4. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la variante de IL-7 comprende en la sustitución de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en D74E, D74Q y D74N, siendo la numeración de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 1.

5. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la variante de IL-7 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2-15

6. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la fracción de unión comprende un dominio constante de cadena pesada, preferiblemente un dominio Fc, de una IgG1 humana, opcionalmente con una sustitución o una combinación de sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en T250Q/ M428L; M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F; E233P/L234V/L235A/G236A +

A327G/A330S/P331S; E333A; S239D/A330L/I332E; P257I/Q311; K326W/E333S; S239D/I332E/G236A; N297A; L234A/L235A; N297A + M252Y/S254T/T256E; K322A y K444A, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en N297A opcionalmente en combinación con M252Y/S254T/T256E y L234A/L235A.

7. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la fracción de unión comprende un dominio constante de cadena pesada, preferiblemente un dominio Fc, de una IgG4 humana, opcionalmente con una sustitución o una combinación de sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en S228P; L234A/L235A, S228P + M252Y/S254T/T256E.17 y K444A.

8. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la célula inmunitaria es una célula T, preferiblemente una célula T agotada.

9. La molécula según la reivindicación 8, en la que la diana se expresa mediante células T y la fracción de unión se une a un objetivo seleccionado del grupo que consiste en PD-1, CD28, CD80, CTLA-4, BTLA, TIGIT, CD160, CD40L, ICOS, CD27, OX40, 4-1BB, GITR, HVEM, Tim-1, LFA-1, TIM3, CD39, CD30, NKG2D, LAG3, B7-1, 2B4, DR3, CD101, CD44, SIRPG, CD28H, CD38, CXCR5, CD3, PDL2, CD4 y CD8.

10. La molécula según la reivindicación 8, en la que la diana se expresa por células T agotadas y la fracción de unión se une a una diana preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en PD-1, CTLA-4, BTLA, TIGIT, LAG3 y TIM3.

11. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la fracción de unión es un anticuerpo o un fragmento de antígeno del mismo, y el extremo N de la variante de IL-7 se fusiona con el extremo C de un dominio constante de la cadena pesada o ligera del anticuerpo o fragmento de anticuerpo del mismo, preferiblemente al extremo C del dominio constante de la cadena pesada, opcionalmente a través de un conector peptídico.

12. La molécula según la reivindicación 11, en la que la variante de IL-7 se fusiona con la fracción de unión mediante un conector peptídico seleccionado del grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 68), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 67), GGGGGGGGGGS (SEQ ID NO: 69) y GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), preferiblemente es (GGGGS)₃.

13. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la molécula comprende un primer monómero que comprende un dominio de unión a antígeno unido covalentemente a través del final de extremo C al final de extremo N de una primera cadena Fc heterodimérica opcionalmente a través de un conector peptídico, dicho la primera cadena Fc heterodimérica está unida covalentemente por el final de extremo C al

final de extremo N de la variante de IL-7, opcionalmente a través de un conector peptídico, y un segundo monómero que comprende una segunda cadena Fc heterodimérica complementaria desprovista de dominio de unión a antígeno.

14. La molécula según la reivindicación 13, en la que, en el segundo monómero, la segunda cadena Fc heterodimérica complementaria se une covalentemente a la variante de IL-7, opcionalmente a través de un conector peptídico, preferiblemente unida covalentemente por el final de extremo C al final de extremo N de la IL-7. -7 variante, opcionalmente a través de un conector peptídico.

15. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la molécula comprende un primer monómero que comprende un dominio de unión a antígeno unido covalentemente por el final de extremo C al final de extremo N de una primera cadena Fc heterodimérica, opcionalmente a través de un conector peptídico, estando dicha primera cadena Fc heterodimérica desprovista de variante de IL-7, y un segundo monómero que comprende una segunda cadena Fc heterodimérica complementaria desprovista de dominio de unión a antígeno, siendo dicha segunda cadena Fc heterodimérica covalentemente a la variante de IL-7, opcionalmente a través de un conector peptídico, preferentemente unido por el final de extremo C al final de extremo N de la variante de IL-7, opcionalmente a través de un conector peptídico.

16. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la molécula comprende un primer monómero que comprende un dominio de unión a antígeno unido covalentemente a través del final de extremo C al final de extremo N de una primera cadena Fc heterodimérica, opcionalmente a través de un conector peptídico, y un segundo monómero que comprende un dominio de unión a antígeno unido covalentemente a través del final de extremo C al final de extremo N de una segunda cadena Fc heterodimérica complementaria opcionalmente a través de un conector peptídico, en el que solo una de las cadenas Fc heterodiméricas, preferiblemente la primera, está unida covalentemente por el final de extremo C al final de extremo N de la variante IL-7.

17. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en la que el dominio de unión a antígeno es un dominio Fab, un Fab', un fragmento variable monocatenario (scFV) o un anticuerpo de dominio único (sdAb).

18. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en la que el dominio de unión a antígeno comprende o consiste esencialmente en: (i) una cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 51, una CDR2 de SEQ ID NO: 53 y un CDR3 de SEQ ID NO: 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 o 62; y (ii) una cadena ligera que comprende

una CDR1 de SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65, una CDR2 de SEQ ID NO: 66 y una CDR3 de SEQ ID NO: 16.

19. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en que el dominio de unión a antígeno comprende o consiste esencialmente en:

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25;

(b) una región de cadena ligera variable (VL) que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 28.

20. La molécula según una cualquiera de las reivindicaciones 13-19, en la que el dominio de unión a antígeno comprende o consiste esencialmente en una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 24 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 28.

21. Una secuencia de ácido nucleico aislada o un grupo de moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican la molécula bifuncional según cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico aislado según la reivindicación 21.

23. Una composición farmacéutica que comprende la molécula bifuncional según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, el ácido nucleico según la reivindicación 21 o la célula huésped según la reivindicación 22, opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. La molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, el ácido nucleico según la reivindicación 21 o la célula huésped según la reivindicación 22, o la composición farmacéutica según la reivindicación 23, para uso como medicamento, especialmente para uso en el tratamiento de un cáncer o una enfermedad infecciosa.