

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Ra dirigida que comprende:

a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal:

i) una proteína de dominio sushi de IL-15 Ra;

ii) un primer enlazador de dominio;

iii) una proteína IL-15; y

iv) una primera variante del dominio Fc; y

b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc;

c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

2. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Ra dirigida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dominio VH es una variante de la SEQ ID NO: 5 que comprende la sustitución de aminoácidos F32L y dicho dominio VL es una variante de la SEQ ID NO: 6 que comprende N27dH.

3. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Ra dirigida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho dominio VL comprende además las sustituciones de aminoácidos K30Y/S93T.

4. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Ra dirigida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicho VH es H1 y dicho VL es L1.1.

5. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Ra dirigida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicha proteína IL-15 es una variante

de la proteína IL-15 que comprende sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo de D30N/E64Q/N65D; D30N/N65D; N1D; N4D; D8N; D30N; D61N; E64Q; N65D; Q108E; N1D/N4D/D8N; N1D/N4D/N65D; N1D/D30N; N1D/D61N; N1D/D61N/E64Q/Q108E; N1D/E64Q; N1D/N65D; N1D/Q108E; N4D; N4D/D30N; N4D/D61N; N4D/D61N/N65D; N4D/D61N/E64Q/Q108E; N4D/E64Q; N4D/N65D; D8N/D61N; D8N/E64Q; D30N/E64Q; D30N/Q180E; D61N/E64Q/N65D; E64Q; E64Q/N65D; E64Q/Q108E y N65D/Q108E.

6. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicha variante de la proteína IL-15 comprende sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo de N4D/N65D; D30N; D30N/E64Q; D30N/N65D y D30N/E64Q/N65D.

7. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicha primera variante del dominio Fc y dichas segundas variantes de dominios Fc comprenden sustituciones de aminoácidos L368D/K370S : LS364K/E357Q, de acuerdo con la numeración de EU.

8. La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicha primera variante del dominio Fc y dicha segunda variante del dominio Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos M428L/N343S, de acuerdo con la numeración de EU.

9. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal:

- i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ;
- ii) un primer enlazador de dominio;
- (iii) una variante de la proteína IL-15;
- iv) un segundo enlazador de dominio, y

v) una primera variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; y
b) un segundo monómero que comprende del N- al C-terminal:
i) un dominio scFv;
ii) un tercer enlazador de dominio;
iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3;
en donde dicho dominio scFv comprende un primer dominio pesado variable, un enlazador scFv y un primer dominio ligero variable, en donde dicho dominio scFv se une a PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

10. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal:
i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ;
ii) un primer enlazador de dominio;
iii) una primera variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3;
b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal:
i) un dominio scFv;
ii) un tercer enlazador de dominio;
iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3;
en donde dicho dominio scFv comprende un primer dominio pesado variable, un enlazador scFv y un primer dominio ligero variable, y dicho dominio scFv se une a PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab; y
c) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15.

11. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

- a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc;
- b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal:
 - i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ;
 - ii) un segundo enlazador de dominio;
 - iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3;
- b) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15;
- c) un cuarto monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

12. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

- a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc;
 - b) un segundo monómero que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15R α -enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc;
 - c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL;
- en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

13. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

- a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc;
 - b) un segundo monómero que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15R α , en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc;
 - c) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15;
 - d) un cuarto monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL;
- en donde dichos dominios VH y VL se unen a PD-1 humana y no compiten por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

14. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

- a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15-enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc;
- b) un segundo monómero que comprende del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15 R α -enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc;
- c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL;

en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

15. Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende:

a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-variante de proteína de dominio sushi de IL-15 R α -enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15-enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc;

b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal: una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc;

c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL;

en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

16. Una composición de ácido nucleico que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica el primer monómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15;

b) un segundo ácido nucleico que codifica el segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15; y

c) un tercer ácido nucleico que codifica el tercer monómero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15; respectivamente.

17. Una composición de vector de expresión que comprende:

a) un vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 16;

b) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 16; y

c) un tercer vector de expresión que comprende el tercer ácido nucleico de la reivindicación 16.

18. Una célula huésped que comprende la composición de vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 17.

19. Un método para producir una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15; el método comprende: cultivar la célula huésped de la reivindicación A14 en condiciones donde dicha proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida se expresa; y recuperar dicha proteína.

20. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-PD-1.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho anticuerpo anti-PD-L1 es nivolumab o pembrolizumab.

23. Un dominio de unión anti-PD-1, dicho dominio de unión anti-PD-1 comprende un dominio de cadena pesada variable ("dominio VH") y un dominio de cadena ligera variable ("dominio VL"), en donde dicho dominio VH tiene al menos 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO:5 y dicho dominio VL tiene al menos 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO:6.

24. El dominio de unión anti-PD-1 de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho dominio VH comprende vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 en donde dichos vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 son SFGMH, YISSGSSIIYYADSVKG, y GGRLVWSPDY, respectivamente, y dicho dominio VL comprende un vlCDR1 ,

vICDR2 y vICDR3, en donde dichos vICDR1, vICDR2 y vICDR3 son KSSQSLLNSGNQKNYLT, WASTRES, y QNDYSYPFT, respectivamente.

25. El dominio de unión anti-PD-1 de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, en donde dicho dominio VH es SEQ ID NO:5 y dicho dominio VL es SEQ ID NO:6.

26. El dominio de unión anti-PD-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde dicho dominio de unión anti-PD-1 comprende además un enlazador scFv que une covalentemente dicho dominio VH y dominio VL para formar un dominio scFv.