

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y la posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural, en donde la sustitución mejora la afinidad para el complejo del receptor de $\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\beta\gamma$) y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

2. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la posición 80 (leucina) se sustituye por fenilalanina, la posición 81 (arginina) se sustituye por ácido glutámico, la posición 85 (leucina) se sustituye por valina y la posición 92 (isoleucina) se sustituye por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

3. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye además en la posición 74 (glutamina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

4. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque posición 74 (glutamina) se sustituye por histidina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

5. Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

6. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye además en la posición 74 (glutamina) por histidina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

7. Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 74 (glutamina) por histidina, posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

8. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la sustitución mejora la afinidad para IL2R $\beta\gamma$.

9. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma comprende además una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad para la subunidad alfa del complejo de receptor de $\alpha\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\alpha\beta\gamma$).

10. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad para la subunidad alfa de IL2R $\alpha\beta\gamma$ reducen la afinidad para IL2R $\alpha\beta\gamma$ a un mayor grado que para IL2R $\beta\gamma$.

11. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque la una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad para la subunidad alfa de IL2R $\alpha\beta\gamma$ comprende las sustituciones de la IL2 humana o la variante funcional de la misma en la posición 43 (lisina) y la posición 61 (ácido glutámico) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

12. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque posición 43 (lisina) se sustituye por ácido glutámico y la posición 61 (ácido glutámico) se sustituye por lisina.

13. Un polipéptido que comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 43 (lisina) por ácido glutámico, posición 61 (ácido glutámico) por lisina, posición 74 (glutamina) por histidina, posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

14. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

15. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la IL2 humana tiene la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 1.

16. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque la muteína de IL2 humana o la variante funcional de la misma tiene una capacidad disminuida para estimular las células T reguladoras comparada con la IL2 humana de tipo natural.

17. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la muteína de IL2 humana o la variante funcional de la misma tiene una capacidad incrementada para estimular las células T efectoras comparada con la IL2 humana de tipo natural.

18. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque es un polipéptido farmacocinético extendido (PK).

19. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el polipéptido

PK extendido comprende una proteína de fusión.

20. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la proteína de fusión comprende una porción de la muteína de IL2 humana o la variante funcional de la misma y una porción que es heteróloga a la IL2 humana o la variante funcional de la misma.

21. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 19 o 20, caracterizado porque la proteína de fusión comprende una porción de la muteína de IL2 humana o la variante funcional de la misma y una porción seleccionada del grupo que consiste de albúmina en suero, un fragmento de inmunoglobulina, transferrina, Fn3, y variantes de las mismas.

22. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la albúmina en suero comprende mouse albúmina en suero o human albúmina en suero.

23. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el fragmento de inmunoglobulina comprende un dominio Fc de inmunoglobulina.

24. Un polinucleótido, caracterizado porque codifica el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. El polinucleótido de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque es ARN.

26. Una célula hospedera, caracterizada porque comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 24 o 25.

27. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 24 o 25, o la célula hospedera de la reivindicación 26.

28. Una preparación médica, caracterizada porque comprende el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 24 o 25, la célula hospedera de la reivindicación 26, o la composición farmacéutica de la reivindicación 27.

29. La preparación médica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque comprende un péptido o proteína que comprende un epítipo para inducir una respuesta inmunitaria específica para un antígeno en un sujeto o un polinucleótido que codifica el péptido o proteína.

30. La preparación médica de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el polinucleótido que codifica el péptido o proteína es ARN.

31. La preparación médica de conformidad con la reivindicación 29 o 30, caracterizada porque comprende el polipéptido, polinucleótido, célula hospedera, o composición farmacéutica y el péptido o proteína que comprende un epítipo o polinucleótido que codifica el péptido o proteína, respectivamente, en recipientes separados.

32. La preparación médica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31,

caracterizada además porque comprende instrucciones para el uso en la preparación médica para tratar o prevenir el cáncer en el que opcionalmente el antígeno es un antígeno asociado a tumor.