

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de interleucina-7 (IL-7) mutante, que comprende una sustitución de aminoácido en la posición de G85 de IL-7 humana de acuerdo con SEQ ID NO: 28, en donde la sustitución de aminoácido reduce la afinidad de unión del polipéptido de interleucina-7 mutante a IL-7R α en comparación con un polipéptido de interleucina-7 que comprende SEQ ID NO: 28.
2. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sustitución de aminoácido es G85E.
3. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en donde el polipéptido de interleucina-7 mutante comprende además una sustitución de aminoácido en la posición K81.
4. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido de interleucina-7 mutante comprende la sustitución de aminoácido K81E.
5. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido de interleucina-7 mutante comprende además al menos una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada del grupo de T93 y S118, en donde dicha sustitución de aminoácido reduce la glucosilación del polipéptido de interleucina-7 mutante en comparación con un polipéptido de interleucina-7 mutante sin dichas sustituciones de aminoácidos.
6. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas sustituciones de aminoácidos se seleccionan del grupo que consiste en T93A y S118A.
7. El polipéptido de interleucina-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el polipéptido de interleucina-7 mutante comprende las sustituciones de aminoácidos T93A y S118A.
8. Un inmunoconjugado que comprende (i) un polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y (ii) un anticuerpo.
9. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el anticuerpo

se une a PD-1.

10. Un inmunoconjugado de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 en las posiciones 71-73 de acuerdo con la numeración de Kabat, y (b) una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.
11. Un inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, y (b) una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.
12. Un inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, y (b) una región variable de la cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18.
13. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el inmunoconjugado comprende no más de un polipéptido de IL-7

mutante.

14. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el anticuerpo comprende un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad.
15. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el dominio Fc es un dominio Fc de clase IgG, particularmente una subclase IgG₁.
16. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde el dominio Fc es un dominio Fc humano.
17. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en donde el anticuerpo es una inmunoglobulina de clase IgG, particularmente una subclase IgG₁.
18. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el dominio Fc comprende una modificación que promueve la asociación de la primera y la segunda subunidad del dominio Fc.
19. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde, en el dominio CH3 de la primera subunidad del dominio Fc, un residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más grande, lo que genera de este modo una protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad que se puede situar en una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad y en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc un residuo de aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño, lo que genera de este modo una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad dentro de la que se puede situar la protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad.
20. El immunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde, en la primera subunidad del dominio Fc, el residuo de treonina en la posición 366 se reemplaza con un residuo de triptófano (T366W), y, en la segunda subunidad del dominio Fc, el residuo de tirosina en la posición 407 se reemplaza con un residuo de valina (Y407V) y, opcionalmente, el residuo de treonina en la posición 366 se reemplaza con un residuo de serina (T366S) y el residuo de leucina en la posición 368 se reemplaza con un residuo de alanina

(L368A) (numeraciones de acuerdo con el índice EU de Kabat).

21. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 20, en donde, en la primera subunidad del dominio Fc, adicionalmente, el residuo de serina en la posición 354 se reemplaza con un residuo de cisteína (S354C) o el residuo de ácido glutámico en la posición 356 se reemplaza con un residuo de cisteína (E356C), y en la segunda subunidad del dominio Fc, adicionalmente, el residuo de tirosina en la posición 349 se reemplaza con un residuo de cisteína (Y349C) (numeraciones de acuerdo con el índice EU de Kabat).
22. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en donde el polipéptido de IL-7 mutante se fusiona en su aminoácido del extremo amino al aminoácido del extremo carboxi de una de las subunidades del dominio Fc, particularmente la primera subunidad del dominio Fc, opcionalmente a través de un ligador peptídico.
23. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el ligador peptídico tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19.
24. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-23, en donde el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor Fc, particularmente un receptor Fc γ , y/o la función efectora, particularmente la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).
25. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha una o más sustituciones de aminoácidos están en una o más posiciones seleccionadas del grupo de L234, L235 y P329 (numeración del índice EU de Kabat).
26. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, en donde cada subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración del índice EU de Kabat).
27. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 26, que comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 33, un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 34, y

un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 40.

28. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 27, que consiste esencialmente en un polipéptido de IL-7 mutante y una molécula de inmunoglobulina IgG₁, unidos mediante una secuencia ligadora.
29. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 28, que consiste esencialmente en un polipéptido de IL-7 mutante y una molécula de inmunoglobulina IgG₁, unidos mediante un ligador de SEQ ID NO: 19.
30. Uno o más polinucleótidos aislados que codifican el polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29.
31. Uno o más vectores, particularmente vectores de expresión, que comprenden los polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 30.
32. Una célula huésped que comprende los polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 30 o los vectores de acuerdo con la reivindicación 31.
33. Un método para producir un polipéptido de IL-7 mutante o un inmunoconjugado que comprende un polipéptido de IL-7 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, que comprende (a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 32 en condiciones adecuadas para la expresión del polipéptido de IL-7 mutante o el inmunoconjugado, y opcionalmente (b) recuperar el polipéptido de IL-7 mutante o el inmunoconjugado.
34. Un polipéptido de IL-7 mutante o un inmunoconjugado que comprende un polipéptido de IL-7 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, producido mediante el método de acuerdo con la reivindicación 33.
35. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

36. El polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 para su uso como un medicamento.
37. El polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 para su uso en el tratamiento de una enfermedad.
38. El polipéptido de IL-7 mutante o el inmunoconjugado para su uso en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicha enfermedad es cáncer.
39. Uso del polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad.
40. El uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicha enfermedad es cáncer.
41. Un método para tratar una enfermedad en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende el polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 en una forma farmacéuticamente aceptable.
42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha enfermedad es cáncer.
43. Un método para estimular el sistema inmunitario de un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende el polipéptido de IL-7 mutante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 34 o el inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29 o 34 en una forma farmacéuticamente aceptable.
44. La invención como se describió anteriormente en la presente.