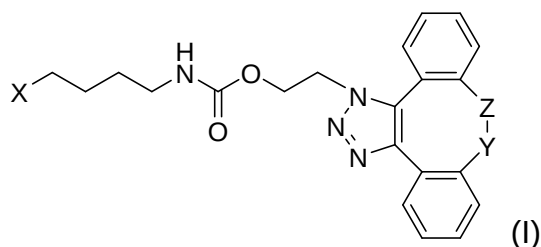
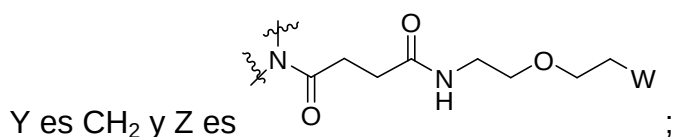
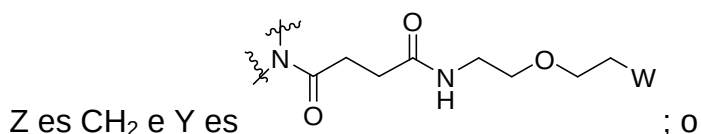
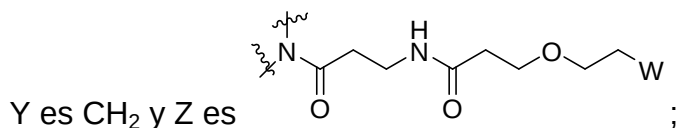
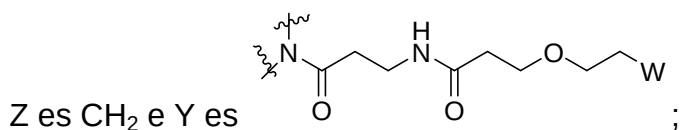


REIVINDICACIONES

- Un conjugado de IL-15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I):

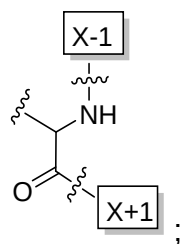


en donde:



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

X tiene la estructura:

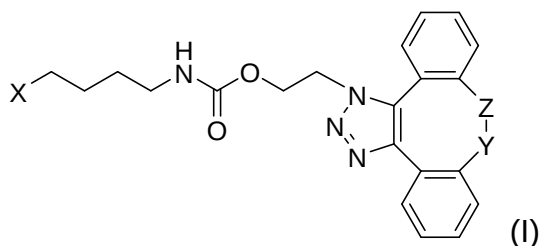


X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente;

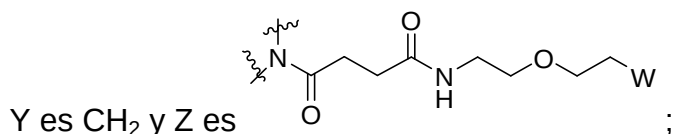
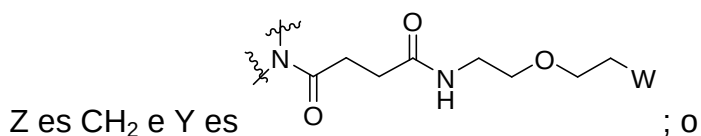
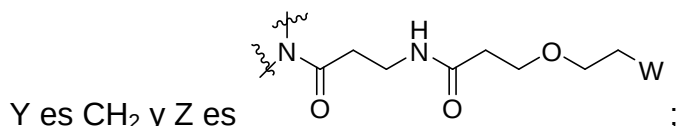
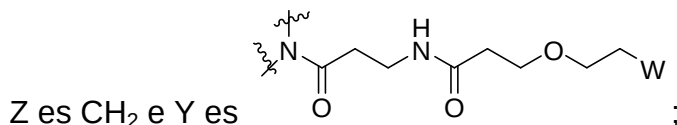
X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido; y

la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83.

2. Un conjugado de IL-15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL-15 está reemplazado por la estructura de la Fórmula (I):

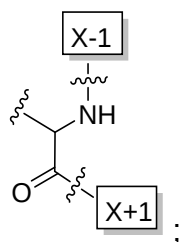


en donde:



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

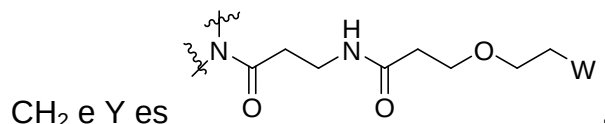
X tiene la estructura:



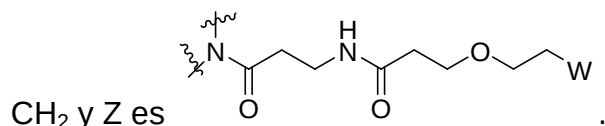
X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente;

X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido; y la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 se selecciona de S19, L26, E47, E54, N78 y S84.

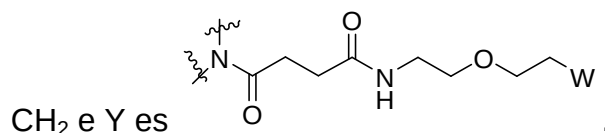
3. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Z es



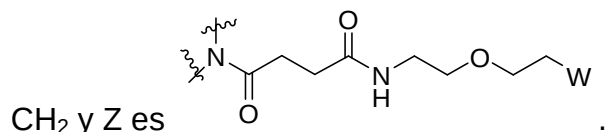
4. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Y es



5. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Z es



6. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Y es



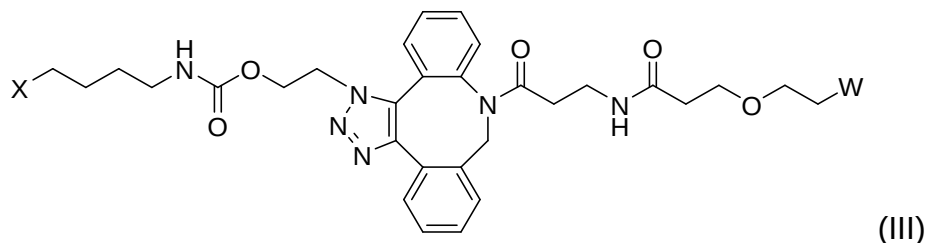
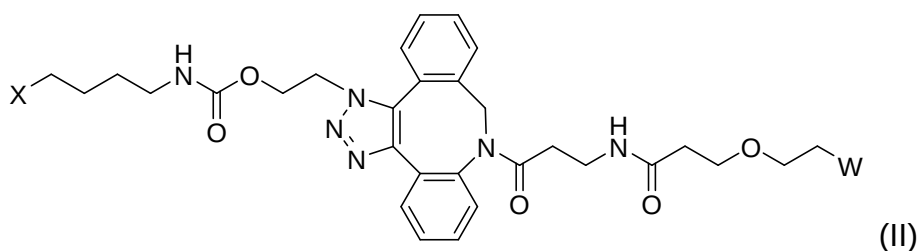
7. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es N77.

8. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es L26.

9. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es E54.

10. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es N78.

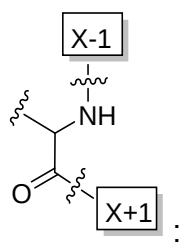
11. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II) o la Fórmula (III):



en donde:

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

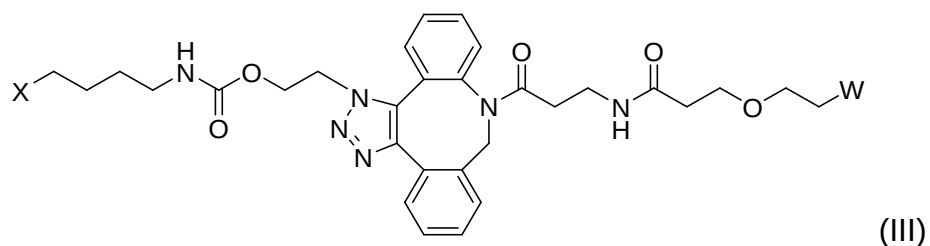
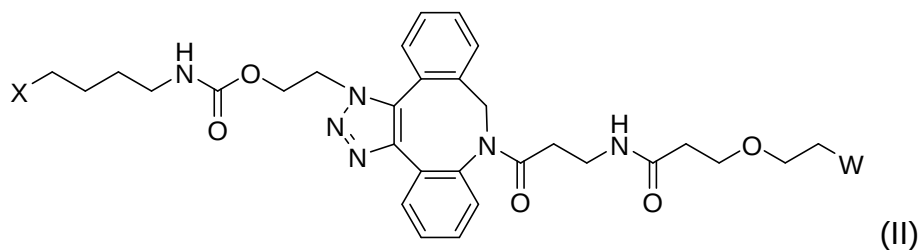
X tiene la estructura:



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

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

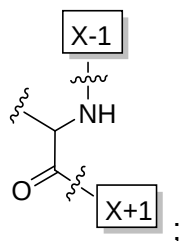
12. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de los conjugados de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la mezcla comprende conjugados de IL-15 de la Fórmula (II) y conjugados de IL-15 de la Fórmula (III):



en donde:

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

X tiene la estructura:



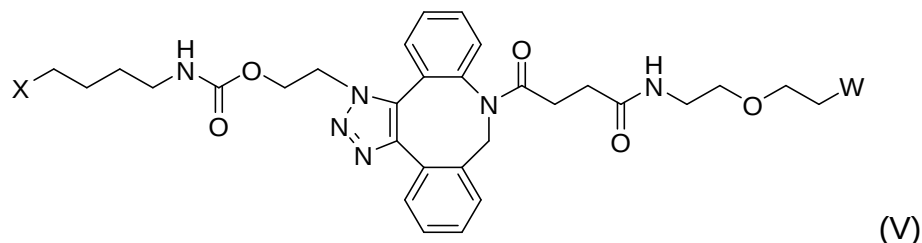
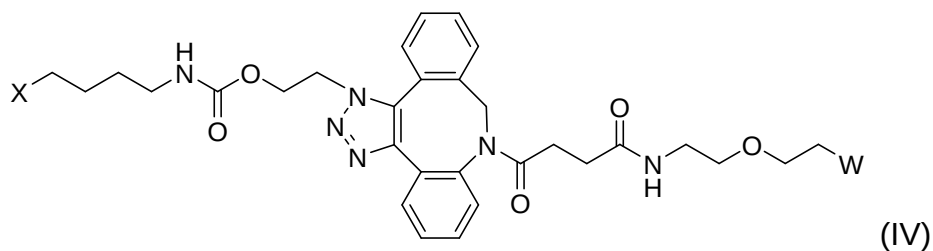
X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

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

13. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde W es un grupo PEG lineal o ramificado.

14. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde W es un grupo PEG metoxi.

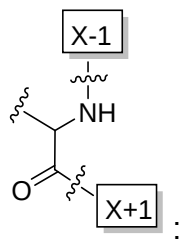
15. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IV) o la Fórmula (V):



en donde:

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

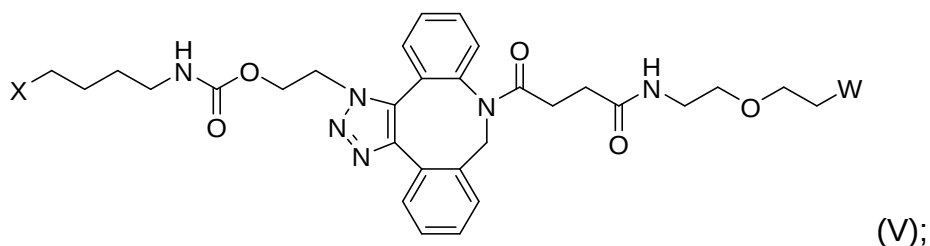
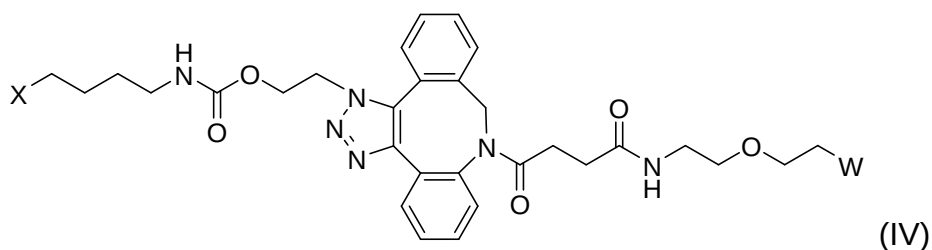
X tiene la estructura:



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

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

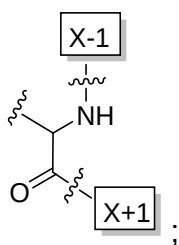
16. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de los conjugados IL-15 de acuerdo con la reivindicación 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la mezcla comprende conjugados de IL-15 de la Fórmula (IV) y conjugados de IL-15 de la Fórmula (V):



en donde:

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

X tiene la estructura:



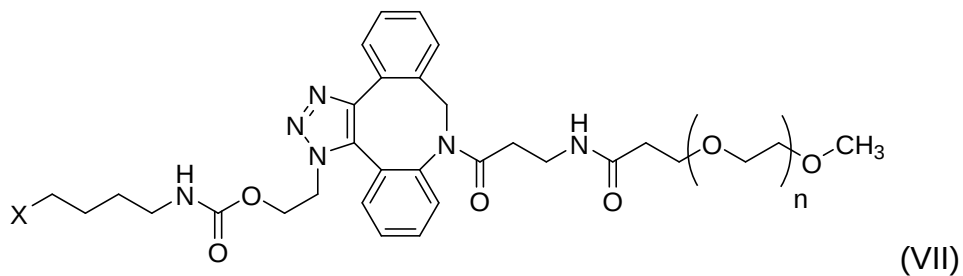
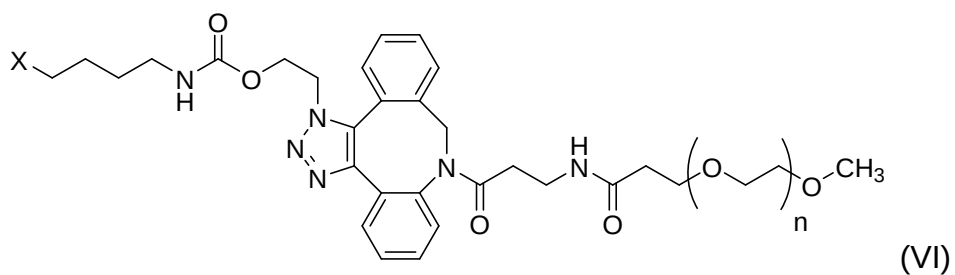
X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

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

17. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13 a 15, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 16, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 30 kDa.

18. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13 a 15, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 16, en donde W es un grupo PEG que tiene un peso molecular de 40 kDa.

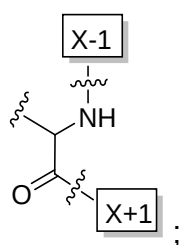
19. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VI) o Fórmula (VII):



en donde:

n es un número entero en el rango de 2 a 5000;

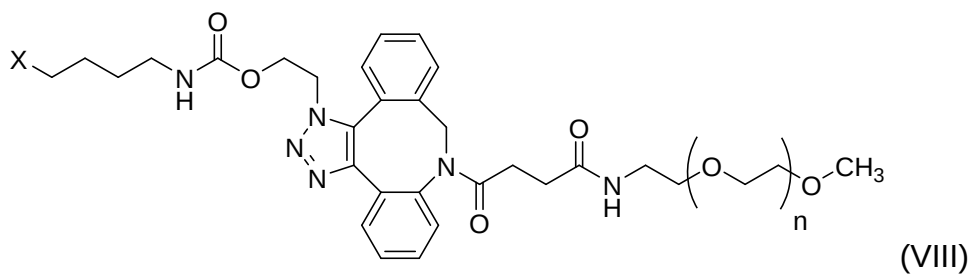
X tiene la estructura:

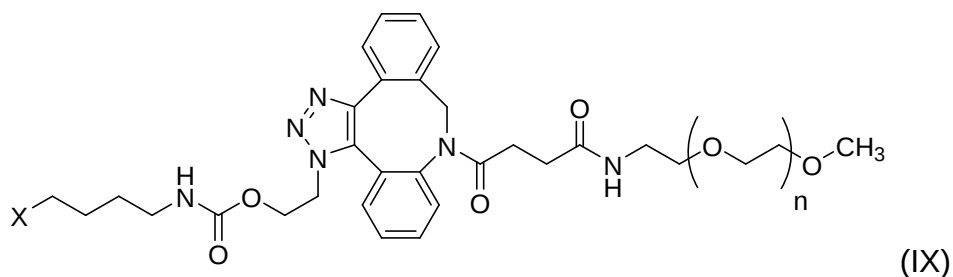


X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente; y

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

20. El conjugado de IL-15 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VIII) o la Fórmula (IX):

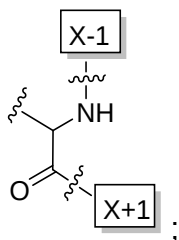




en donde:

n es un número entero en el rango de 2 a 5000;

X tiene la estructura:



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

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

21. El conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 15, 19 y 20, el cual es una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable.

22. Un método *in vitro* de expansión de una o más poblaciones de células efectoras T (Teff), células T de memoria (Tmem) y células Natural Killer, que comprende:

poner en contacto una célula con el conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 15 y 19 a 21, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 16; en donde

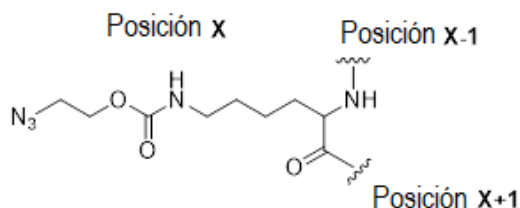
el conjugado de IL-15 interactúa con subunidades IL-15R β e IL-15R γ para formar un complejo de IL-15/IL-15R $\beta\gamma$, en donde el complejo IL-15/IL-15R $\beta\gamma$ estimula la expansión de una o más de las células Teff, Tmem y NK.

23. El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el conjugado de IL-15 tiene una menor afinidad por una subunidad de IL-15R α , opcionalmente en donde la afinidad está reducida respecto de IL-15 humana de tipo salvaje.

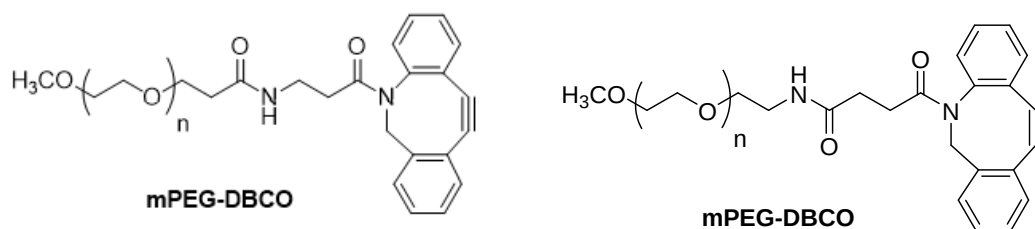
24. El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en donde la célula es una célula de humano.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del conjugado de IL-15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 15 y 19 a 21 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

26. Un método de preparación de un conjugado de IL-15, que comprende: hacer reaccionar un polipéptido de IL-15 que comprende un aminoácido no natural de la fórmula



en donde el polipéptido de IL-15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 3, en donde al menos un residuo de aminoácido en el polipéptido de IL-15 está reemplazado por el aminoácido no natural, Posición X-1 indica el punto de unión con el residuo de aminoácido precedente, Posición X+1 indica el punto de unión con el siguiente residuo de aminoácido y Posición X indica la posición del aminoácido para el que se sustituye el aminoácido no natural, con un mPEG-DBCO de la fórmula



O

en donde n es tal que el mPEG–DBCO comprende un PEG que tiene un peso molecular de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa o 50 kDa, produciendo así el conjugado de IL–15, en donde la posición X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es seleccionado de S18, L25, E46, E53, N77 y S83, en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 1, o la posición X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es seleccionado de S19, L26, E47, N78 y S84 en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 3.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el conjugado de IL–15 es el conjugado de IL–15 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 15 y 19 a 21.