

REIVINDICACIONES

1. Un heterodímero aislado de interleucina 15 humana y un receptor alfa de interleucina 15 (IL-15/IL-15R α) producido en una célula no humana, donde el heterodímero IL-15/IL-15R α que comprende α (2,6) sialilación unida a O.

2. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de la reivindicación 1, donde la célula no humana es una célula no humana de mamífero.

3. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de la reivindicación 1, donde la célula no humana es una célula recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

4. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el heterodímero aislado IL-15/IL-15R α comprende glicanos unidos a O, y donde al menos 80%, 85%, 90% o 95% de los glicanos unidos a O es glicano unido a O del núcleo 1.

5. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de la reivindicación 4, donde aproximadamente el 15% de los O-glicanos tiene sialilación unida a α (2,6).

6. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el IL-15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 5, o un fragmento del mismo; y el IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 7, 10, 12, 14 o 21 o un fragmento del mismo.

7. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y el IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

8. Un complejo polipeptídico que comprende un polipéptido de interleucina 15 humana (IL-15) y un polipéptido del receptor alfa de interleucina 15 humana (IL-15R α), donde el complejo polipeptídico comprende glicanos unidos a N que comprenden FA2G2, FA2G2S1, FA2G2S2, FA3G3S1, FA2F1G2S2, FA3G2S2, y FA3G3S3.

9. El complejo polipeptídico de la reivindicación 8, donde el polipéptido IL-15 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 5, o un fragmento del mismo, y el IL-15R α comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6, 7, 10, 12, 14 o 21, o un fragmento del mismo.

10. El complejo polipeptídico de la reivindicación 8, donde el polipéptido IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y el polipéptido IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10.

11. El complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 8-10, donde los glicanos unidos a N comprenden al menos 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20% o 22,5% de FA2G2S1.

12. El complejo polipeptídico de las reivindicaciones 8-11, donde los glicanos unidos a N comprenden al menos el 10%, 20%, 30% o 40% de FA2G2S2.

13. Un complejo polipeptídico que comprende un polipéptido de interleucina 15 humana (IL-15) y un polipéptido del receptor alfa de interleucina 15 humana (IL-15R α), en donde el complejo polipeptídico comprende glicanos unidos a O, y en donde al menos 80%, 85%, 90% o el 95% de los glicanos unido a O son glicanos unidos a O de núcleo 1.

14. El complejo polipeptídico de la reivindicación 13, donde el polipéptido IL-15 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 5, o un fragmento del mismo; y el

IL-15R α comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6, 7, 10, 12, 14 o 21, o un fragmento del mismo.

15. El complejo polipeptídico de la reivindicación 13, donde el polipéptido IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y el polipéptido IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10.

16. El complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 13-15, donde los glicanos unido a O de núcleo 1 son predominantemente monosialilado y/o disialilado.

17. Un complejo polipeptídico que comprende un polipéptido de interleucina 15 humana (IL-15) y un polipéptido del receptor alfa de interleucina 15 humana (IL-15R α),

en donde el complejo polipeptídico comprende glicanos unidos a O, y en donde al menos el 80%, 85%, 90% o 95% de los glicanos unidos a O tienen estructuras de glicano unido a O de núcleo 1; y

en donde el complejo polipeptídico comprende glicanos unidos a N que comprenden FA2G2, FA2G2S1, FA2G2S2, FA3G3S1, FA2F1G2S2, FA3G2S2, y FA3G3S3.

18. El complejo polipeptídico de la reivindicación 17, donde el polipéptido IL-15 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 5, o un fragmento del mismo; y el IL-15R α comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6, 7, 10, 12, 14 o 21, o un fragmento del mismo.

19. El complejo polipeptídico de la reivindicación 18, donde el polipéptido IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y el polipéptido IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10.

20. El complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, donde los glicanos unidos a N comprenden al menos el 10%, 12,5%, 15%, 20%, o 22,5% de FA2G2S2.

21. El complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, donde los glicanos unidos a N comprenden al menos el 10%, 20%, 30%, o 40% de FA2G2S2.

22. El complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, donde los glicanos unidos a O de núcleo 1 son predominantemente monosialilado y/o disialilado.

23. Una composición farmacéutica que comprende el heterodímero IL-15/IL-15R α aislado de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o el complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 8-22, y un portador farmacéuticamente aceptable.

24. Una célula no humana que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifican un polipéptido de interleucina 15 (IL-15) humana y una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido del receptor alfa de interleucina 15 humana (IL-15R α), donde la célula es efectiva para expresar los polipéptidos IL-15 y la IL-15 R α , y donde los polipéptidos IL-15 y la IL-15 R α son efectivos para formar un heterodímero, y donde el heterodímero comprende sialilación unida a α (2,6).

25. La célula no humana según la reivindicación 24, donde la célula no humana es una célula no humana de mamífero.

26. La célula no humana según la reivindicación 24, donde la célula no humana es una célula recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

27. El heterodímero aislado IL-15/IL-15R α de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, el complejo polipeptídico de cualquiera de las reivindicaciones 8-22, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23 para usar en el tratamiento de cáncer.

28. Un método para producir células que expresan el heterodímero IL-15/IL-15 α , que comprende:

- (a) proporcionar células no humanas;
- (b) transfectar las células no humanas con dos vectores al mismo tiempo, en donde los dos vectores comprenden un primer vector que codifica tanto IL-15R α como IL-15, y un segundo vector que codifica una porción de IL-15R α y cultivar las células transfectadas;
- (c) transfectar las células de la etapa b) con un tercer vector que codifica IL-15 y cultivar las células transfectadas; y
- (d) aislar clones individuales que expresan el heterodímero IL-15/IL-15 α , donde el heterodímero IL-15/IL-15 α comprende α (2,6) sialilación unida a O.

29. El método de la reivindicación 28, donde la célula no humana es una célula no humana de mamífero.

30. El método de la reivindicación 28, donde la célula no humana es una célula recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-30, donde la IL-15R α comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6, 12 o 14, o un fragmento del mismo.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde la IL-15 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1 o 5, o un fragmento del mismo.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde el IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-30, donde la porción de IL-15R α es una porción soluble de IL-15R α .

35. El método de la reivindicación 34, donde la porción soluble de IL-15R α comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7, 10 o 21.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde el IL-15 comprende los residuos 49-162 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y el IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10.

37. Un método para producir un heterodímero IL-15/IL-15 R α , que comprende:

(a) cultivar las células producidas por el método de cualquiera de las reivindicaciones 28-36 bajo una condición que permita la expresión del heterodímero IL-15/IL-15R α y la secreción del heterodímero IL-15/IL-15R α , y

(b) aislar el heterodímero IL-15/IL-15 α del cultivo celular.

38. Un complejo polipeptídico que comprende un polipéptido de interleucina 15 humana (IL-15) y un polipéptido del receptor alfa de interleucina 15 humana (IL-15R α), en donde el complejo polipeptídico se produce por una célula recombinante de ovario de hámster chino (CHO) y en donde el complejo polipeptídico no tiene una variante de corte y empalme de cadena de IL-15R α que comprende 159 residuos que abarcan desde I1 hasta G159 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29.