

SE REIVINDICA:

1. Una proteína de fusión que comprende un polipéptido de supercóntigo y al menos dos de (a)-(c):
 - a. una o varias variantes de interleucina 15 (IL-15),
 - b. uno o más de una interleucina 18 (IL-18), un fragmento de la IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, y
 - c. uno o más polipéptidos de unión al receptor capaces de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria, o uno o más polipéptidos capaces de unirse a un antígeno asociado a tumores (TAA).
2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el uno o más polipéptidos capaces de unirse al TAA comprenden un VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1).
3. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el TAA comprende EGFR, HER2, o DLL.
4. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el receptor de activación comprende un grupo de diferenciación (CD) 3, CD16, γ 9 TCR, δ 2 TCR o δ 1 TCR, o en donde el receptor coestimulador comprende un grupo de diferenciación (CD) 137, CD28, DNAM-1, NKp46, NKG2D, NKp30, CD2, ICOS, OX40, CD40L, o CD40.
5. La proteína de fusión de la reivindicación 1, que comprende una o más de una variante de interleucina 15 (IL-15) y una o más de una interleucina 18 (IL-18), un fragmento de la IL-18, una variante de IL-18.

6. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un polipéptido de unión al receptor capaz de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria,
en donde opcionalmente el receptor de activación comprende un grupo de diferenciación (CD) 3, CD16, γ 9 TCR, δ 2 TCR o δ 1 TCR, y
en donde opcionalmente el receptor coestimulador comprende un grupo de diferenciación (CD) 137, CD28, DNAM-1, NKp46, NKG2D, NKp30, CD2, ICOS, OX40, CD40L, o CD40.
7. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la variante de IL-15, la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18, o el VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1), se fusionan cada uno independientemente al extremo C del polipéptido de supercóntigo.
8. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la variante de IL-15, la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18, o el VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1), se fusionan cada uno independientemente al extremo N del polipéptido de supercóntigo.
9. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de supercóntigo es un anticuerpo, la variante de IL-15, la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18, o el VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1), se fusionan cada uno independientemente a uno de uno de un extremo C o un extremo N de una cadena pesada o una cadena ligera, o fusionada a uno cualquiera de un dominio C_H2, o región bisagra del anticuerpo.

10. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de supercóntigo es un anticuerpo o un fragmento de este.
11. La proteína de fusión de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgA, IgM, IgG, o IgE.
12. La proteína de fusión de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1.
13. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de supercóntigo es una región cristalizable (Fc) de fragmento o un fragmento de esta.
14. La proteína de fusión de la reivindicación 13, en donde la región del fragmento cristalizable (Fc) es una región Fc de una IgG4, Fc de botón en ojal (KiH), o IgG1.
15. La proteína de fusión de la reivindicación 13, en donde la región del fragmento cristalizable (Fc) es un Fc de botón en ojal (KiH).
16. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de supercóntigo es un polipéptido o proteína capaz de translocarse en un retículo endoplásmico (ER), o un fragmento de este.
17. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de supercóntigo se selecciona de la región de fragmento cristalizable (Fc), albúmina sérica humana (HSA), beta2microglobulina, transferrina, región de fragmento de unión al antígeno (región Fab), anticuerpo VHH, fragmento variable de cadena única (scFv), anticalina, proteína de repetición de anquirina diseñada (DARPin), un dominio de unión a esta, y un fragmento de esta.
18. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la variante de IL-15 comprende la secuencia de la Fórmula I:

X₁WVX₄VISDLKKIEDLIQSMHIX₂₂ATLYTESX₃₀VHPSCKVTAMX₄₁CFLX₄₅ELQX₄₉IS
 LX₅₃SGDASIHDVTX₆₄NLX₆₇X₆₈LANNLSNGX₇₉VTESGCKECEEELEX₉₃KNIKEFLQ
 SX₁₀₃VHIVX₁₀₈MFIX₁₁₂TS, en donde

- a. X₁ es cualquier aminoácido,
 - b. X₄ es cualquier aminoácido,
 - c. X₂₂ es cualquier aminoácido,
 - d. X₃₀ es cualquier aminoácido,
 - e. X₄₁ es cualquier aminoácido,
 - f. X₄₅ es cualquier aminoácido,
 - g. X₄₉ es cualquier aminoácido excepto V,
 - h. X₅₃ es cualquier aminoácido excepto E,
 - i. X₆₄ es cualquier aminoácido,
 - j. X₆₇ es cualquier aminoácido,
 - k. X₆₈ es cualquier aminoácido,
 - l. X₇₉ es cualquier aminoácido,
 - m. X₉₃ es cualquier aminoácido,
 - n. X₁₀₃ es cualquier aminoácido,
 - o. X₁₀₈ es cualquier aminoácido, y
 - p. X₁₁₂ es cualquier aminoácido; (sec. con núm. de ident.: 533).
19. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la variante de IL-18 comprende
- a1. posiciones del aminoácido 37-193 de
 MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLND
 QVLFIDQGNRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKVE

KISTLSVENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEG
YFLAVEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE (sec. con núm. de ident.:
250), con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42,
M87, K89, M96, y M149 de la sec. con núm. de ident.: 250, o

a2. posiciones del aminoácido 37-193 de
MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQ
VLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKIS
TLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLA
CEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE (sec. con núm. de ident.: 251) con
una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96,
y M149 de la sec. con núm. de ident.: 251, que comprenden opcionalmente
además sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112, y
C164, cada una sustituida independientemente a valina, alanina o serina, o

a3. una variante de IL-18 seleccionada de la Tabla 6B; y

b1. opcionalmente, en donde las sustituciones de uno a cinco aminoácidos
son una o más de: E42K, E42R, E42A, E42H, o E42Q; M87K, o M87H; K89G,
K89A, o K89E; M96L, o M96I; o M149V o M149I; o

b2. opcionalmente, en donde las sustituciones de uno a cinco aminoácidos
son E42K, E42R, E42A, E42H, o E42Q; M87K, o M87H; K89G, K89A, o K89E;
M96L, o M96I; y M149V o M149I.

20. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la IL-18,
el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18
comprende además su propéptido (PP) o una variante de PP, y opcionalmente, en donde

el PP o la variante de PP está en el extremo N terminal en relación con la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18.

21. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18 comprende además un polipéptido corto o proteína.

22. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la proteína de fusión comprende además uno o más sitios de escisión y la proteína de fusión se escinde en uno o más sitios de escisión por una o más proteasas.

23. La proteína de fusión de la reivindicación 22, en donde el uno o más sitios de escisión están

dentro de la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, y el polipéptido de supercódigo, o

dentro del PP, entre PP o la variante de PP y la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, o

dentro del PP, entre el PP o la variante de PP, y el polipéptido de supercódigo, o

dentro de la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, o dentro del PP, o

o una combinación de estos.

24. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 2-23, en donde el VHH de ROR1 comprende:

un polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 (región determinante de complementariedad (CDR) 1 de 2A11), un polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 326 (CDR2 de 2A11), un polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 (CDR3 de 2A11), o una combinación de estos; O

una variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 (CDR1 de 2A11), una variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 326 (CDR2 de 2A11), una variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 (CDR3 de 2A11), o una combinación de estas, en donde la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 comprende una o más delecciones, adiciones o una sustitución de un residuo de aminoácido en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325, en donde la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 326 comprende una o más delecciones, adiciones o una sustitución de un residuo de aminoácido en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 326, en donde la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 comprende una o más delecciones, adiciones o sustituciones de un residuo de aminoácido en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327, y

en donde:

la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 y la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 **no** reemplazan los residuos de cisteína en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 y el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327, o

la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 y la variante del polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 **reemplaza** uno o ambos de los residuos de cisteína en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 325 y/o uno o ambos de los residuos de cisteína en el polipéptido que tiene la sec. con núm. de ident.: 327 **con** un aminoácido que contiene un grupo funcional para reticulación.

25. Un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24.

26. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 25.
27. Una célula transfectada con el vector de expresión de la reivindicación 26.
28. La célula de la reivindicación 27, en donde la célula es una célula de mamífero.
29. La célula de la reivindicación 28, en donde la célula de mamífero es una célula CHO o una célula HEK-293.
30. La célula de la reivindicación 27, en donde la célula es una célula bacteriana o célula de levadura.
31. Un método para producir una proteína de fusión, que comprende:
cultivar la célula de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en medio de cultivo celular para permitir que se produzca la proteína de fusión, y opcionalmente segregarse en el medio de cultivo celular.
32. El método de la reivindicación 31, que comprende además aislar la proteína de fusión.
33. El método de la reivindicación 32, que comprende además purificar la proteína de fusión.
34. Un método para activar, promover la diferenciación o promover la expansión de células T, células B o células destructoras naturales (NK), que comprende
administrar una proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, a un sujeto que lo necesita.
35. El método de la reivindicación 34, en donde el sujeto tiene cáncer.
36. Un método para mejorar, inhibir o tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende
administrar una proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, a un sujeto que lo necesita.
37. El método de la reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es cáncer.

38. Un método para activar, promover la diferenciación o promover la expansión de células T, células B o células destructoras naturales (NK), que comprende administrar al menos dos de los siguientes a un sujeto que lo necesita:
- a. variante de interleucina 15 (IL-15) o proteína de fusión IL-15,
 - b. interleucina 18 (IL-18), un fragmento de la IL-18, variante de IL-18, un fragmento de la variante de IL-18, o una proteína de fusión IL-18,
 - c. un constructo de anticuerpos multiespecíficos que comprende
 - i. un VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1), y
 - ii. un polipéptido de unión al receptor capaz de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria,

en donde opcionalmente el receptor de activación comprende un grupo de diferenciación (CD) 3, CD16, γ 9 TCR, δ 2 TCR o δ 1 TCR, y

en donde opcionalmente el receptor coestimulador comprende un grupo de diferenciación (CD) 137, CD28, DNAM-1, Nkp46, NKG2D, Nkp30, CD2, ICOS, OX40, CD40L, o CD40, y
 - d. uno o más polipéptidos de unión al receptor capaces de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria, o uno o más polipéptidos capaces de unirse a un antígeno asociado a tumores (TAA)
39. El método de la reivindicación 38, en donde el sujeto tiene cáncer.
40. Un método para mejorar, inhibir o tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al menos dos de los siguientes a un sujeto que lo necesita:
- a. variante de interleucina 15 (IL-15) o proteína de fusión IL-15,

- b. interleucina 18 (IL-18), un fragmento de la IL-18, variante de IL-18, un fragmento de la variante de IL-18, o una proteína de fusión IL-18,
 - c. un constructo de anticuerpos multiespecíficos que comprende
 - i. un VHH del receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1), y
 - ii. un polipéptido de unión al receptor capaz de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria,

en donde opcionalmente el receptor de activación comprende un grupo de diferenciación (CD) 3, CD16, γ 9 TCR, δ 2 TCR o δ 1 TCR, y

en donde opcionalmente el receptor coestimulador comprende un grupo de diferenciación (CD) 137, CD28, DNAM-1, NKp46, NKG2D, NKp30, CD2, ICOS, OX40, CD40L, o CD40, y
 - d. uno o más polipéptidos de unión al receptor capaces de unirse a un receptor de activación y/o un receptor coestimulador expresado en una célula inmunitaria, o uno o más polipéptidos capaces de unirse a un antígeno asociado a tumores (TAA).
41. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad o afección es cáncer.
42. Una variante de interleucina 15 (IL-15) que comprende la secuencia de Fórmula I:
- X₁WVX₄VISDLKKIEDLIQSMHIX₂₂ATLYTESX₃₀VHPSCCKVTAMX₄₁CFLX₄₅ELQX₄₉IS
 LX₅₃SGDASIHDTVX₆₄NLX₆₇X₆₈LANNLSNGX₇₉VTESGCKECEEELEX₉₃KNIKEFLQ
 SX₁₀₃VHIVX₁₀₈MFIX₁₁₂TS, en donde
- a. X₁ es cualquier aminoácido,
 - b. X₄ es cualquier aminoácido,
 - c. X₂₂ es cualquier aminoácido,

- d. X_{30} es cualquier aminoácido,
 - e. X_{41} es cualquier aminoácido,
 - f. X_{45} es cualquier aminoácido,
 - g. X_{49} es cualquier aminoácido excepto V,
 - h. X_{53} es cualquier aminoácido excepto E,
 - i. X_{64} es cualquier aminoácido,
 - j. X_{67} es cualquier aminoácido,
 - k. X_{68} es cualquier aminoácido,
 - l. X_{79} es cualquier aminoácido,
 - m. X_{93} es cualquier aminoácido,
 - n. X_{103} es cualquier aminoácido,
 - o. X_{108} es cualquier aminoácido, y
 - p. X_{112} es cualquier aminoácido; (sec. con núm. de ident.: 533).
43. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde
- a. X_1 es N (sec. con núm. de ident.: 534),
 - b. X_4 es N (sec. con núm. de ident.: 535),
 - c. X_{22} es D (sec. con núm. de ident.: 536),
 - d. X_{30} es D (sec. con núm. de ident.: 537),
 - e. X_{41} es K (sec. con núm. de ident.: 538),
 - f. X_{45} es L (sec. con núm. de ident.: 539),
 - g. X_{64} es E (sec. con núm. de ident.: 540),
 - h. X_{67} es I (sec. con núm. de ident.: 541),
 - i. X_{68} es I (sec. con núm. de ident.: 542),
 - j. X_{79} es N (sec. con núm. de ident.: 543),

- k. X_{93} es E (sec. con núm. de ident.: 544),
 - l. X_{103} es F (sec. con núm. de ident.: 545),
 - m. X_{108} es Q (sec. con núm. de ident.: 546), o
 - n. X_{112} es N (sec. con núm. de ident.: 547), o
 - o. cualquiera dos o más de a-o.
44. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde
- a. X_1 es N (sec. con núm. de ident.: 534),
 - b. X_4 es N (sec. con núm. de ident.: 535),
 - c. X_{22} es D (sec. con núm. de ident.: 536),
 - d. X_{30} es D (sec. con núm. de ident.: 537),
 - e. X_{41} es K (sec. con núm. de ident.: 538),
 - f. X_{45} es L (sec. con núm. de ident.: 539),
 - g. X_{49} es R o K (sec. con núm. de ident.: 548),
 - h. X_{53} es G, K, I o A (sec. con núm. de ident.: 549),
 - i. X_{64} es E (sec. con núm. de ident.: 540),
 - j. X_{67} es I (sec. con núm. de ident.: 541),
 - k. X_{68} es I (sec. con núm. de ident.: 542),
 - l. X_{79} es N (sec. con núm. de ident.: 543),
 - m. X_{93} es E (sec. con núm. de ident.: 544),
 - n. X_{103} es F (sec. con núm. de ident.: 545),
 - o. X_{108} es Q (sec. con núm. de ident.: 546), o
 - p. X_{112} es N (sec. con núm. de ident.: 547), o
 - q. cualquiera dos o más de a-p.
45. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde

- a. X_1 es N o G (sec. con núm. de ident.: 550),
 - b. X_4 es N, K o L (sec. con núm. de ident.: 551),
 - c. X_{22} es D o A (sec. con núm. de ident.: 552),
 - d. X_{30} es D o N (sec. con núm. de ident.: 553),
 - e. X_{41} es K o Q (sec. con núm. de ident.: 554),
 - f. X_{45} es L o S (sec. con núm. de ident.: 555),
 - g. X_{49} es R o K (sec. con núm. de ident.: 548),
 - h. X_{53} es G, K, I, o A (sec. con núm. de ident.: 549),
 - i. X_{64} es E o Q (sec. con núm. de ident.: 556),
 - j. X_{67} es I o T (sec. con núm. de ident.: 557),
 - k. X_{68} es I o S (sec. con núm. de ident.: 558),
 - l. X_{79} es N o Y (sec. con núm. de ident.: 559),
 - m. X_{93} es E o A (sec. con núm. de ident.: 560),
 - n. X_{103} es F o L (sec. con núm. de ident.: 561),
 - o. X_{108} es Q o T (sec. con núm. de ident.: 562), o
 - p. X_{112} es N o R (sec. con núm. de ident.: 563), o
 - q. cualquiera dos o más de a-p.
46. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde
- X_{49} es R o K, y
- X_{53} es G, K, I o A; (sec. con núm. de ident.: 564).
47. La variante de IL-15 de la reivindicación 42,
- X_{30} es N (sec. con núm. de ident.: 565).
48. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde
- X_{64} es Q (sec. con núm. de ident.: 566).

49. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde
X₁ es G (sec. con núm. de ident.: 567).
50. La variante de IL-15 de la reivindicación 42, en donde la variante de IL-15 comprende una variante de IL-15 enumerada en la Tabla 1A o en la Tabla 3A.
51. Una proteína de fusión que comprende
la variante de IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 42-50; y
un polipéptido de supercántigo.
52. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde la variante de IL-15 se fusiona al extremo C del polipéptido de supercántigo.
53. La proteína de fusión de la reivindicación 51 o la reivindicación 52, en donde el polipéptido de supercántigo es un anticuerpo o un fragmento de este.
54. La proteína de fusión de la reivindicación 53, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgA, IgM, IgG, o IgE.
55. La proteína de fusión de la reivindicación 53, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-PD-1 o anticuerpo anti-PD-L1.
56. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde el polipéptido de supercántigo es una región Fc o un fragmento de esta.
57. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde el polipéptido de supercántigo es una región Fc o un fragmento de esta y el polipéptido de supercántigo no comprende un Fab.
58. La proteína de fusión de la reivindicación 56, en donde la región Fc es una región Fc de una IgG4, Fc de botón en ojal (KiH), o IgG1.
59. La proteína de fusión de la reivindicación 56, en donde la región Fc es un Fc de botón en ojal (KiH).

60. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde la variante de IL-15 se fusiona al botón del Fc de KiH.
61. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde la variante de IL-15 se fusiona al orificio del Fc de KiH.
62. Un polinucleótido que codifica una variante de IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, o una proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 51-61.
63. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 62.
64. Una célula transfectada con el vector de expresión de la reivindicación 63.
65. La célula de la reivindicación 64, en donde la célula es una célula de mamífero.
66. La célula de la reivindicación 65, en donde la célula de mamífero es una célula CHO o una célula HEK-293.
67. La célula de la reivindicación 64, en donde la célula es una célula bacteriana o célula de levadura.
68. Un método para producir una variante de IL-15 o una proteína de fusión, que comprende:
cultivar la célula de una cualquiera de las reivindicaciones 64-67, en medio de cultivo celular para permitir que se produzca la variante de IL-15 o la proteína de fusión, y opcionalmente segregarse en el medio de cultivo celular.
69. El método de la reivindicación 68, que comprende además aislar la variante de IL-15 o la proteína de fusión, o purificar la variante de IL-15 o la proteína de fusión.
70. Un método para activar, promover la diferenciación o promover la expansión de células T, células B o células destructoras naturales (NK), que comprende

administrar una variante de IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, o una proteína de fusión IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 51-61, a un sujeto que lo necesita.

71. El método de la reivindicación 70, en donde el sujeto tiene cáncer.
72. Un método para mejorar, inhibir o tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende

administrar una variante de IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, o una proteína de fusión IL-15 de una cualquiera de las reivindicaciones 51-61, a un sujeto que lo necesita.

73. El método de la reivindicación 72, en donde la enfermedad o afección es cáncer.