



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220404 T1



HR P20220404 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07K 14/54 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/54 (2017.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 27.05.2022.

(21) Broj predmeta: P20220404T

(22) Datum podnošenja : 03.08.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2018045105
Datum podnošenja međunarodne prijave: 03.08.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18759207.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 03.08.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019028316
Datum međunarodne objave: 07.02.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3661954 A1
Datum objave europske prijave patenta: 10.06.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3661954 B1
Datum objave europskog patenta: 09.02.2022.

(31) Broj prve prijave: 201762540692 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 03.08.2017. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201862616733 P 12.01.2018. US

(73) Nositelj patenta:

**Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799,
US**

(72) Izumitelji:

**Khaled M.K.Z. Ali, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320,
US**

**Neeraj Jagdish Agrawal, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
91320, US**

**Gunasekaran Kannan, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
91320, US**

Ian Foltz, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, US

Zhulun Wang, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, US

Daren Bates, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, US

Marissa Mock, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, US

**Shunseke Takenaka, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
91320, US**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

INTERLEUKIN-21 MUTEINI I POSTUPCI LIJEČENJA

HR P20220404 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Konjugat koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 2,

QGQDX HMXXM XXXXX XVDXL KNXVN DLVPE FLPAP EDVET NCEWS
AFSCF QKAQL KSANT GNNEX XIXXX XXXLX XXXXX TNAGR RQKHR
LTCPs CDSYE KKPPK EFLXX FXXLL XXMXX QHXSS RTHGS EDS (SEQ ID
NO: 2),

pri čemu "X" predstavlja bilo koju aminokiselinu, i

pri čemu se navedena aminokiselinska sekvencu IL-21 muteina razlikuje od aminokiselinske sekvence ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1) za najmanje 1 aminokiselinu.

2. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu koja se razlikuje od aminokiselinske sekvence ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1) za ne više od 7 aminokiselina.

3. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu koja se razlikuje od aminokiselinske sekvence ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1) za 3, 4, 5 ili 6 aminokiselina.

4. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu koja se razlikuje od aminokiselinske sekvence ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1) za 1 ili 2 aminokiseline.

5. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što se razlika(e) između aminokiselinske sekvence IL-21 muteina i aminokiselinske sekvence iz SEQ ID NO: 1 pojavljuje(u) unutar (A) aminokiselina 10-15, uključujući, ili aminokiselina 105-123, uključujući, iz SEQ ID NO: 2, po izboru, pri čemu se razlika(e) javlja(ju) na aminokiselinama 11, 14, 15, 109, 110, 112, 113, 116, 119, 120, i/ili 123 iz SEQ ID NO: 2 ili unutar (B) aminokiselina 5-25, uključujući, ili aminokiselina 65-80, uključujući, iz SEQ ID NO: 2, po izboru, pri čemu se razlika(e) javlja(ju) na aminokiselinama 5, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, i/ili 80 iz SEQ ID NO: 2.

6. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu s jednom aminokiselinskom supstitucijom u odnosu na aminokiselinsku sekvencu ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1).

7. Konjugat prema patentnom zahtjevu 6, naznačen time što se aminokiselinska supstitucija događa na položaju 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, ili 123 iz SEQ ID NO: 1.

8. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku supstituciju:

a. na položaju 5, 8, 9, 12, 14, 15, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 116, ili 119 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je alifatska aminokiselina;

b. na položaju 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 110, 112, 116, 117, 119, 120, ili 123 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je kisela aminokiselina;

c. na položaju 5, 9, 73, 76, 109, 113, ili 116 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je bazična aminokiselina;

d. na položaju 5, 8, 9, 70, ili 76 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je aromatska aminokiselina;

e. na položaju 5, 8, 9, 12, 15, 73, 76, 116, ili 119 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je aminokiselina koja sadrži amid bočnog lanca;

f. na položaju 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 73, 76, 116, ili 119 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je nearomatska aminokiselina koja sadrži hidroksil bočnog lanca;

g. na položaju 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, ili 80 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je iminokiselina;

h. na položaju 5, 9, 15, 76, 116, ili 119 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu zamjenska aminokiselina je aminokiselina koja sadrži bočni lanac koji sadrži sumpor; ili

i. ili njihova kombinacija.

9. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku supstituciju s aminokiselinom na položaju prema TABLICI A:

TABLICA A

Položaj aminokiseline iz SEQ ID NO: 1	Aminokiselina (u jednoslovnom kodu)	Položaj aminokiseline iz SEQ ID NO: 1	Aminokiselina (u jednoslovnom kodu)
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ili Y	72	D, G, ili P
8	A, D, E, N, S, T, V, ili Y	73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ili V
9	A, D, E, G, H, I, K,	75	D, G, ili P

	L, M, N, Q, S, T, V, ili Y		
11	D ili S	76	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, ili Y
12	A, D, E, N, S, T, ili V	77	D, G, ili P
13	D	78	D
14	A, D, ili S	79	D
15	A, E, I, M, N, Q, S, T, ili V	80	G, ili P
16	D ili E	109	K
19	D	110	D
23	D	112	D
65	D, G, ili P	113	K
66	D, G, ili P	116	A, D, E, I, K, L, M, N, S, T, ili V
68	Q	117	D
69	D, G, ili P	119	A, D, E, M, N, Q, S, ili T
70	E, G, P, ili Y	120	D
71	L	123	D

10. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži:
- (a) aminokiselinsku sekvencu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 3-21, 23-56, 58-112, 114-198, 249-254, i 283; ili
- (b) aminokiselinsku sekvencu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 199 do 208, 210 do 222, 224 do 248, i 255.
11. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu s dvije aminokiselinske supstitucije u odnosu na aminokiselinsku sekvencu ljudskog IL-21 (SEQ ID NO: 1), po izboru, pri čemu se aminokiselinska supstitucija događa na dva od položaja 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, ili 123 iz SEQ ID NO: 1.
12. Konjugat prema patentnom zahtjevu 11, naznačen time što se aminokiselinska supstitucija događa na dva od položaja 5, 9, 73, i 76 iz SEQ ID NO: 1.
13. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži bilo koje dvije od sljedećih:
- (i) aminokiselinu na položaju 5 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu je navedena aminokiselina odabrana iz skupine koja sadrži: A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ili Y;
- (ii) aminokiselinu na položaju 9 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu je navedena aminokiselina odabrana iz skupine koja sadrži: A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ili Y;
- (iii) aminokiselinu na položaju 73 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu je navedena aminokiselina odabrana iz skupine koja sadrži: A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ili V; i
- (iv) aminokiselinu na položaju 76 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu je navedena aminokiselina odabrana iz skupine koja sadrži: A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, ili Y.
14. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku supstituciju na položaju 5, 9, ili 73 iz SEQ ID NO: 1, pri čemu je zamjenska aminokiselina odabrana između:

Položaj aminokiseline iz SEQ ID NO: 1	Aminokiselina (u jednoslovnom kodu)
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ili Y
9	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ili Y
73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ili V

15. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku supstituciju na položaju 76 iz SEQ ID NO: 1 i zamjenska aminokiselina na položaju 76 je alifatska aminokiselina ili kiselina aminokiselina, po izboru, pri čemu je alifatska aminokiselina alanin ili pri čemu je kiselina aminokiselina glutaminska kiselina.
16. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što je IL-21 mutein izravno vezan na Fc od protutijela.
17. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što je IL-21 mutein vezan na Fc od protutijela preko poveznice.
18. Konjugat prema patentnom zahtjevu 16 ili 17, naznačen time što navedeni konjugat sadrži jedan IL-21 mutein, pri čemu je navedeni pojedinačni IL-21 mutein vezan na C-terminalni kraj jednog od dva teška lanca protutijela.

19. Konjugat prema patentnom zahtjevu 16 ili 17, naznačen time što navedeni konjugat sadrži dva IL-21 muteina, pri čemu je prvi IL-21 mutein vezan na C-terminalni kraj prvog teškog lanca protutijela, a drugi IL-21 mutein je vezan na C-terminalni kraj drugog teškog lanca protutijela, po izboru, pri čemu navedeni prvi IL-21 mutein ima istu aminokiselinsku sekvencu kao i drugi IL-21 mutein.
20. Konjugat prema patentnom zahtjevu 19, naznačen time što navedeni prvi IL-21 mutein i navedeni drugi IL-21 mutein imaju istu aminokiselinsku sekvencu.
21. Konjugat prema patentnom zahtjevu 19, naznačen time što navedeni prvi IL-21 mutein i navedeni drugi IL-21 mutein imaju različite aminokiselinske sekvence.
22. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu iz bilo koje od SEQ ID NOs: 233-245.
23. Konjugat prema patentnom zahtjevu 22, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 244.
24. Konjugat prema patentnom zahtjevu 22, naznačen time što IL-21 mutein sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 245.
25. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo.
26. Konjugat prema patentnom zahtjevu 25, naznačen time što fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 498-500 ili 519; ili
 - (ii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 391, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 501-506, i teški lanac koji sadrži teški lanac bilo koje od SEQ ID NOs: 556-558; ili
 - (iii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 508-512; ili
 - (iv) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 371, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži aminokiselinsku sekvencu bilo koje od SEQ ID NOs: 513-518, i teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu bilo koje od SEQ ID NOs: 559-561;
 - (v) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 498-500 ili 519; ili
 - (vi) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 501-506, i teški lanac koji sadrži teški lanac bilo koje od SEQ ID NOs: 556-558; ili
 - (vii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 508-512; ili
 - (viii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 513-518, i teški lanac koji sadrži teški lanac bilo koje od SEQ ID NOs: 559-561; ili
 - (ix) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 498-500 ili 519; ili
 - (x) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 391, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 501-506, i teški lanac koji sadrži teški lanac bilo koje od SEQ ID NOs: 556-558; ili
 - (xi) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 508-512; ili
 - (xii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 371, teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein bilo koje od SEQ ID NOs: 513-518, i

teški lanac koji sadrži teški lanac bilo koje od SEQ ID NOs: 559-561.

27. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži LC CDR1, LC CDR2, i LC CDR3 koji sadrže aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NOs: 385, 386, i 387, redom;
 - (ii) dva teška lanca, od kojih svaki sadrži HC CDR1, HC CDR2, i HC CDR3 koji sadrže aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NOs: 382, 383, i 384, redom; i
 - (iii) IL-21 mutein koji sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 244, pri čemu je IL 21 kondenziran s jednim od teških lanaca protutijela.
28. Konjugat prema patentnom zahtjevu 27, naznačen time što svaki laki lanac sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i svaki teški lanac sadrži varijabilnu regiju teškog lanca iz SEQ ID NO: 388.
29. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 391;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 556; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 501.
30. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu:
 - (a) fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 556; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 501; ili
 - (b) fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 391;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 556; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 501.
31. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 499, ili
 - (ii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 499, ili
 - (iii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 499, ili
 - (iv) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 519; ili
 - (v) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 519; ili
 - (vi) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 389 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 391, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 519.
32. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži LC CDR1, LC CDR2, i LC CDR3 koji sadrže aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NOs: 365, 366, i 367, redom;
 - (ii) dva teška lanca, od kojih svaki sadrži HC CDR1, HC CDR2, i HC CDR3 koji sadrže aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NOs: 362, 363, i 364, redom; i
 - (iii) IL-21 mutein koji sadrži aminokiselinsku sekvencu iz SEQ ID NO: 244, pri čemu je IL 21 kondenziran s jednim od teških lanaca protutijela.
33. Konjugat prema patentnom zahtjevu 32, naznačen time što svaki laki lanac sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i svaki teški lanac sadrži varijabilnu regiju teškog lanca iz SEQ ID NO: 368.

34. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu:
- (a) fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 371;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 559; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 513; ili
 - (b) fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 559; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 513; ili
 - (c) fuzijski protein sadrži:
 - (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 371;
 - (ii) jedan teški lanac koji sadrži teški lanac iz SEQ ID NO: 559; i
 - (iii) jedan teški lanac kondenziran na IL-21 mutein koji sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 513.
35. Konjugat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je konjugat fuzijski protein koji sadrži IL-21 mutein i anti-PD-1 protutijelo, pri čemu fuzijski protein sadrži:
- (i) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 508, ili
 - (ii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 508, ili
 - (iii) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 508, ili
 - (iv) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži laki lanac iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 511; ili
 - (v) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 511; ili
 - (vi) dva laka lanca, od kojih svaki sadrži varijabilnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 369 i konstantnu regiju lakog lanca iz SEQ ID NO: 371, i dva kondenzirana teška lanca-IL-21 muteina, od kojih svaki sadrži teški lanac kondenziran na IL-21 mutein iz SEQ ID NO: 511.
36. Komplet koji sadrži konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva i spremnik.
37. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži konjugat prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva i farmaceutski prihvatljiv nosač, pomoćnu tvar ili razrjeđivač.
38. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 37 za uporabu u liječenju subjekta kojem je to potrebno.
39. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 38, za uporabu u liječenju subjekta koji ima solidan tumor.