



(51) МПК  
*C07K 14/54* (2006.01)  
*C07K 19/00* (2006.01)  
*C07K 1/107* (2006.01)  
*C12N 5/0783* (2010.01)  
*C12N 15/24* (2006.01)  
*A61K 38/20* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020131321, 26.02.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.02.2018 US 62/635,133

(43) Дата публикации заявки: 28.03.2022 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.09.2020(86) Заявка РСТ:  
US 2019/019637 (26.02.2019)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/165453 (29.08.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**СИНТОРКС, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**КАФФАРО, Каролина И. (US),  
ПТАЦИН, Джерод (US),  
МИЛЛА, Маркос (US)**(54) **Конъюгаты IL-15 и пути их применения****(57) Формула изобретения**

1. Выделенный и модифицированный полипептид интерлейкина 15 (IL-15), содержащий по меньшей мере одну неприродную аминокислоту в некотором положении полипептида, что снижает степень связывания между модифицированным полипептидом IL-15 и  $\alpha$ -рецептором интерлейкина 15 (IL-15R $\alpha$ ), но сохраняет значительную степень связывания с сигнальным комплексом  $\beta\gamma$ -рецептора интерлейкина 15 (IL-15R $\beta\gamma$ ) с образованием комплекса IL-15/IL-15R $\beta\gamma$ , где степень связывания с IL-15R $\alpha$  является сниженной по сравнению со связыванием между полипептидом IL-15 дикого типа и IL-15R $\alpha$ .

2. Выделенный и модифицированный полипептид интерлейкина 15 (IL-15), содержащий по меньшей мере одну неприродную аминокислоту в некотором положении полипептида, что увеличивает время полужизни, где время полужизни является увеличенным по сравнению с временем полужизни белка IL-15 дикого типа.

3. Выделенный и модифицированный полипептид интерлейкина 15 (IL-15), содержащий по меньшей мере одну неприродную аминокислоту в некотором положении полипептида, что снижает степень связывания между модифицированным полипептидом IL-15 и  $\alpha$ -рецептором интерлейкина 15 (IL-15R $\alpha$ ), но сохраняет значительную эффективность передачи сигнала совместно с сигнальным комплексом  $\beta\gamma$ -рецептора интерлейкина 15 (IL-15R $\beta\gamma$ ), где степень связывания с IL-15R $\alpha$  является сниженной по сравнению со связыванием между полипептидом IL-15 дикого типа и IL-15R $\alpha$ .

4. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 3, где эффективность

передачи сигнала представлена в сравнении с эффективностью передачи сигнала между полипептидом IL-15 дикого типа и IL-15R $\beta$ γ.

5. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 4, где разница в эффективности рецепторной передачи сигнала между комплексом модифицированного IL-15/IL-15R $\beta$ γ и комплексом IL-15 дикого типа/IL-15R $\beta$ γ является менее чем 1000-кратной, менее чем 500-кратной, менее чем 200-кратной, менее чем 100-кратной, менее чем 50-кратной, менее чем 10-кратной, менее чем 5-кратной, менее чем 4-кратной, менее чем 3-кратной, менее чем 2-кратной или менее чем 1-кратной.

6. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 4, где разница в эффективности рецепторной передачи сигнала между комплексом модифицированного IL-15/IL-15R $\beta$ γ и комплексом IL-15 дикого типа/IL-15R $\beta$ γ является более чем 10-кратной, более чем 20-кратной, более чем 30-кратной, более чем 40-кратной, более чем 50-кратной, более чем 100-кратной, более чем 200-кратной, более чем 300-кратной, более чем 400-кратной или более чем 500-кратной.

7. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из N1, W2, V3, N4, I6, S7, D8, K10, K11, E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, D22, A23, T24, L25, Y26, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, E46, Q48, V49, S51, L52, E53, S54, G55, D56, A57, S58, H60, D61, T62, V63, E64, N65, I67, I68, L69, N71, N72, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, E89, E90, L91, E92, E93, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101, S102, V104, H105, Q108, M109, F110, I111, N112, T113 и S114, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

8. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 1 или 3, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из

D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 и E93, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

Y26, E46, V49, E53 и L25, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

A23, T24, E89 и E93, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

D22, L44, Q48 и E90, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

L25, E53, N77 и S83, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1; или

L25 и E53, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

9. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 2, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из:

E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 и F110, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

D14, Q17, S18, K41, S51, L52, G55, D56, A57, S58, S75, S76, N77, N79, V80, T81, S83, G84, E92, K94, N95, K97 и E98, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1;

E13, L15, M19, H20, K36, V37, T38, S54, H60, I67, N71, G78, K86, E87 и Q101, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1; или

I21, S34, C35, L44, V63, S73, L74, E82, C85, C88, L91, I96, L100 и F110, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

RU 2020131321 A

RU 2020131321 A

10. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна неприродная аминокислота:

- представляет собой аналог лизина;
- содержит ароматическую боковую цепь;
- содержит азидогруппу;
- содержит алкиновую группу; или
- содержит альдегидную или кетонную группу.

11. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна неприродная аминокислота не содержит ароматическую боковую цепь.

12. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна неприродная аминокислота включает N6-азидоэтокси-L-лизин (AzK), N6-пропаргилэтокси-L-лизин (PraK), BCN-L-лизин, норборненлизин, TCO-лизин, метилтетразинлизин, аллилоксикарбониллизин, 2-амино-8-оксоноановую кислоту, 2-амино-8-оксооктановую кислоту, п-ацетил-L-фенилаланин, п-азидометил-L-фенилаланин (pAMF), п-йод-L-фенилаланин, м-ацетилфенилаланин, 2-амино-8-оксоноановую кислоту, п-пропаргилоксифенилаланин, п-пропаргилфенилаланин, 3-метилфенилаланин, L-допу, фторированный фенилаланин, изопропил-L-фенилаланин, п-азидо-L-фенилаланин, п-ацил-L-фенилаланин, п-бензоил-L-фенилаланин, п-бромфенилаланин, п-амино-L-фенилаланин, изопропил-L-фенилаланин, O-аллилтирозин, O-метил-L-тирозин, O-4-аллил-L-тирозин, 4-пропил-L-тирозин, фосфонотиозин, три-O-ацетил-GlcNAc-серин, L-фосфосерин, фосфоносерин, L-3-(2-нафтил)аланин, 2-амино-3-((2-((3-бензилокси)-3-оксопропил)амино)этил)селанил)пропановую кислоту, 2-амино-3-(фенилселанил)пропановую кислоту или селеноцистеин.

13. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по любому из пп. 1-3, где по меньшей мере одна неприродная аминокислота встроена в модифицированный полипептид ПЛ-15 с помощью ортогональной пары тРНК-синтетаза/тРНК.

14. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 13, где ортогональная тРНК из ортогональной пары синтетаза/тРНК содержит по меньшей мере одно неприродное нуклеиновое основание.

15. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 13, где ортогональная тРНК из ортогональной пары синтетаза/тРНК содержит неприродную пару оснований.

16. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по любому из пп. 1-3, где модифицированный полипептид ПЛ-15 ковалентно присоединен к конъюгирующему фрагменту посредством по меньшей мере одной неприродной аминокислоты.

17. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент включает водорастворимый полимер, липид, белок или пептид.

18. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 17, где водорастворимый полимер включает полиэтиленгликоль (PEG), поли(пропиленгликоль) (PPG), сополимеры этиленгликоля и пропиленгликоля, поли(оксиэтилированный полиол), поли(олефиновый спирт), поли(винилпирролидон), поли(гидроксиалкилметакриламид), поли(гидроксиалкилметакрилат), поли(сахариды), поли( $\alpha$ -гидроксикислота), поли(виниловый спирт), полифосфазен, полиоксазолины (POZ), поли(N-акрилоилморфолин) или их комбинацию.

19. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 17, где водорастворимый полимер включает молекулу PEG.

20. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 19, где молекула PEG представляет собой линейный PEG.

21. Выделенный и модифицированный полипептид ПЛ-15 по п. 19, где молекула PEG представляет собой разветвленный PEG.

22. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 17, где водорастворимый полимер включает полисахарид.

23. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 22, где полисахарид включает декстран, полисиаловую кислоту (PSA), гиалуроновую кислоту (HA), амилозу, гепарин, гепарансульфат (HS), декстрин или гидроксипропилоккрахмал (HES).

24. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 17, где липид включает жирную кислоту.

25. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 24, где жирная кислота содержит от приблизительно 6 до приблизительно 26 атомов углерода, от приблизительно 6 до приблизительно 24 атомов углерода, от приблизительно 6 до приблизительно 22 атомов углерода, от приблизительно 6 до приблизительно 20 атомов углерода, от приблизительно 6 до приблизительно 18 атомов углерода, от приблизительно 20 до приблизительно 26 атомов углерода, от приблизительно 12 до приблизительно 26 атомов углерода, от приблизительно 12 до приблизительно 24 атомов углерода, от приблизительно 12 до приблизительно 22 атомов углерода, от приблизительно 12 до приблизительно 20 атомов углерода или от приблизительно 12 до приблизительно 18 атомов углерода.

26. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 24, где жирная кислота представляет собой насыщенную жирную кислоту.

27. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 17, где белок включает альбумин, трансферрин или транстретин.

28. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент содержит агонист TLR.

29. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 17, где белок включает антитело или его связывающие фрагменты.

30. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 29, где антитело или его связывающие фрагменты содержат Fc-часть антитела.

31. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 17, где пептид включает пептид XTEN, богатый глицином аминокислотный гомополимер (HAP), полипептид PAS, эластин-подобный полипептид (ELP), пептид СТР или полимер желатин-подобного белка (GLK).

32. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент опосредованно связан с по меньшей мере одной неприродной аминокислотой модифицированного IL-15 посредством линкера.

33. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 32, где линкер включает гомобифункциональный линкер, гетеробифункциональный линкер, линкер нулевой длины, расщепляемый или нерасщепляемый дипептидный линкер, малеимидную группу, спейсер или их комбинацию.

34. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где модифицированный полипептид IL-15 дополнительно содержит модификацию в положении остатка N71, N72 или N77, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

35. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 34, где модификация улучшает условие по СМС и/или эффективность.

36. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 1 или п. 3, где модифицированный полипептид IL-15 дополнительно содержит модификацию по остатку E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 или F110, где модификация предназначена для увеличения продолжительности времени

полужизни.

37. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 2, где модифицированный полипептид IL-15 дополнительно содержит модификацию по: остатку D22, A23, T24, L25, Y26, L44, E46, Q48, V49, E53, E89, E90 или E93, где модификация нарушает взаимодействие с IL-15R $\alpha$ ;

остатку N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 или N72, где модификация нарушает взаимодействие с IL-15R $\beta$ ;

остатку V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 или S114, где модификация нарушает взаимодействие с IL-15R $\gamma$ ; или их комбинацию.

38. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 36 или п. 37, где модификация относится к природной аминокислоте или к неприродной аминокислоте.

39. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где снижение аффинности связывания составляет приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100% от снижения аффинности связывания с IL-15R $\alpha$  по сравнению с полипептидом IL-15 дикого типа.

40. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где снижение аффинности связывания с IL-15R $\alpha$  является приблизительно 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 6-кратным, 7-кратным, 8-кратным, 9-кратным, 10-кратным или больше по сравнению с полипептидом IL-15 дикого типа.

41. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где модифицированный полипептид IL-15 представляет собой:

функционально активный фрагмент полноразмерного полипептида IL-15;

рекомбинантный полипептид IL-15; или

рекомбинантный человеческий полипептид IL-15.

42. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где модифицированный полипептид IL-15 предусматривает N-концевую делецию, C-концевую делецию или их комбинацию.

43. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где N-концевая делеция включает делецию первых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 или 30 остатков с N-конца, где положения остатков соответствуют положениям в SEQ ID NO: 1.

44. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где C-концевая делеция включает делецию последних 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 или более остатков с C-конца, где положения остатков соответствуют положениям в SEQ ID NO: 1.

45. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где модифицированный полипептид IL-15 с пониженной аффинностью связывания с IL-15R $\alpha$  способен обеспечивать размножение популяций CD8 $^+$  эффекторных наивных клеток и клеток памяти, клеток, являющихся естественными киллерами (НК), Т-клеток, являющихся естественными киллерами (НКТ), или их комбинации.

46. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент или неприродная аминокислота нарушает или блокирует связывание IL-15 с IL-15R $\alpha$ .

47. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент или неприродная аминокислота увеличивает время полужизни, но не нарушает или не блокирует связывание IL-15 с рецепторами IL-15.

48. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 16, где конъюгирующий фрагмент или неприродная аминокислота повышает степень связывания IL-15 с IL-15R $\beta$  и/или IL-15R $\gamma$ .

49. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где увеличенное время полужизни IL-15 составляет по меньшей мере 90 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней или является более длительным, чем время полужизни IL-15 дикого типа в плазме крови.

50. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где увеличенное время полужизни IL-15 составляет приблизительно 90 минут, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней.

51. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-3, где активация популяции CD8+ эффекторных наивных клеток и клеток памяти, клеток, являющихся естественными киллерами (NK), или Т-клеток, являющихся естественными киллерами (NKT), модифицированным полипептидом IL-15 посредством комплекса IL-15R $\beta$  $\gamma$  обеспечивает сохранение значительной эффективности активации указанной популяции клеток по сравнению с полипептидом IL-15 дикого типа.

52. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 51, где эффективность рецепторной передачи сигнала модифицированным полипептидом IL-15 комплексу IL-15R $\beta$  $\gamma$  выше, чем эффективность рецепторной передачи сигнала полипептидом IL-15 дикого типа комплексу IL-15R $\beta$  $\gamma$ .

53. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 51, где эффективность рецепторной передачи сигнала модифицированным полипептидом IL-15 комплексу IL-15R $\beta$  $\gamma$  ниже, чем эффективность рецепторной передачи сигнала полипептидом IL-15 дикого типа комплексу IL-15R $\beta$  $\gamma$ .

54. Выделенный и модифицированный полипептид интерлейкина 15 (IL-15), содержащий по меньшей мере одну неприродную аминокислоту, где по меньшей мере одна неприродная аминокислота находится в некотором положении остатка, что селективно снижает аффинность связывания модифицированного полипептида IL-15 с  $\beta$ -рецептором интерлейкина 2/интерлейкина 15 (IL-2/IL-15R $\beta$ ),  $\gamma$ -рецептором интерлейкина 15 (IL-15R $\gamma$ ) или их комбинацией, но не оказывает влияния на взаимодействие с  $\alpha$ -рецептором интерлейкина 15 (IL-15R $\alpha$ ).

55. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 54, где модифицированный полипептид IL-15 характеризуется пониженной аффинностью связывания с IL-15R $\beta$ .

56. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 55, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из N1, N4, S7, D8, K11, D61, T62, E64, N65, I68, L69 и N72, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

57. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 55, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из:

N4, S7, K11 и D61;

D8, E64, N65, I68 и N72; или

N1, T62 и L69.

58. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 54, где модифицированный полипептид IL-15 характеризуется пониженной аффинностью связывания с IL-15R $\gamma$ .

59. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 58, где положение остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из V3, I6, K10, E28, S29, D30, V31, H32, P33, S102, V104, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 и S114, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

60. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 58, где положение

остатка по меньшей мере одной неприродной аминокислоты выбрано из:

V3, K10, S29, D30, H32, H105, Q108, M109, I111, N112, T113 и S114;

E28, P33, S102 и V104; или

I6 и V31.

61. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 54-60, где модифицированный полипептид IL-15 дополнительно содержит модификацию для увеличения продолжительности времени полужизни.

62. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 61, где модификация находится в положении остатка E13, D14, L15, Q17, S18, M19, H20, I21, S34, C35, K36, V37, T38, K41, L44, S51, L52, S54, G55, D56, A57, S58, H60, V63, I67, N71, S73, L74, S75, S76, N77, G78, N79, V80, T81, E82, S83, G84, C85, K86, E87, C88, L91, E92, K94, N95, I96, K97, E98, L100, Q101 или F110, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

63. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 54-62, где модифицированный полипептид IL-15 дополнительно содержит модификацию в положении остатка N71, N72 или N77, где положения остатка соответствуют положениям, представленным в SEQ ID NO: 1.

64. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 61-63, где модификация относится к неприродной аминокислоте.

65. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 61-63, где модификация относится к природной аминокислоте.

66. Выделенный и модифицированный полипептид IL-15 по п. 63, где модификация улучшает условие по СМС и/или эффективность.

67. Конъюгат интерлейкина 15 (IL-15), содержащий:  
выделенный и очищенный полипептид IL-15; и  
конъюгирующий фрагмент, который связывается с выделенным и очищенным полипептидом IL-15 в аминокислотном положении, выбранном из N4, E46, D61, E64, N65, I68 и L69, где нумерация аминокислотных остатков соответствует SEQ ID NO: 1.

68. Конъюгат IL-15 по п. 67, где аминокислотный остаток мутирован в цистеин или лизин.

69. Конъюгат IL-15 по п. 67, где аминокислотный остаток, выбранный из N4, E46, N65 и L69, дополнительно мутирован в неприродную аминокислоту.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая:  
модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-66 или конъюгат IL-15 по любому из пп. 67-69; и  
фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

71. Фармацевтическая композиция по п. 70, где фармацевтическая композиция составлена для парентерального введения.

72. Способ лечения пролиферативного заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества модифицированного полипептида IL-15 по любому из пп. 1-66 или конъюгата IL-15 по любому из пп. 67-69.

73. Способ по п. 72, где пролиферативное заболевание или состояние представляет собой рак.

74. Способ по п. 73, где рак представляет собой рак в виде солидной опухоли.

75. Способ по п. 74, где рак в виде солидной опухоли представляет собой рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, колоректальный рак, рак пищевода, рак глаза, рак головы и шеи, рак почки, рак легкого, меланому, рак яичника, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

76. Способ по п. 73, где рак представляет собой гематологическое злокачественное

новообразование.

77. Способ по п. 76, где гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны, лимфому Беркитта, В-клеточную неберкиттовскую лимфому высокой степени злокачественности, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому из клеток краевой зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную (тимическую) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

78. Способ по любому из пп. 72-77, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

79. Способ по п. 78, где модифицированный полипептид IL-15 или конъюгат IL-15 и дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно.

80. Способ по п. 78, где модифицированный полипептид IL-15 или конъюгат IL-15 и дополнительное терапевтическое средство вводят последовательно.

81. Способ по п. 80, где модифицированный полипептид IL-15 или конъюгат IL-15 вводят перед дополнительным терапевтическим средством.

82. Способ по п. 80, где модифицированный полипептид IL-15 или конъюгат IL-15 вводят после введения дополнительного терапевтического средства.

83. Способ по любому из пп. 72-82, где субъектом является человек.

84. Способ размножения популяций эффекторных Т-клеток (Teff), Т-клеток памяти (Tmem) и клеток, являющихся естественными киллерами (NK), включающий:

приведение клетки в контакт с модифицированным полипептидом IL-15 по любому из пп. 1-66 или конъюгатом IL-15 по пп. 67-69; и

взаимодействие IL-15 с субъединицами IL-15R $\beta$  и IL-15R $\gamma$  с образованием комплекса IL-15/IL-15R $\beta\gamma$ ;

где конъюгат IL-15 характеризуется пониженной аффинностью к субъединице IL-15R $\alpha$ , и где комплекс IL-15/IL-15R $\beta\gamma$  стимулирует размножение Teff-, Tmem- и NK-клеток.

85. Способ по п. 84, где клетка представляет собой эукариотическую клетку.

86. Способ по любому из пп. 84-85, где клетка представляет собой клетку млекопитающего.

87. Способ по любому из пп. 84-86, где клетка представляет собой клетку человека.

88. Способ по любому из пп. 84-87, где конъюгат IL-15 содержит выделенный и очищенный полипептид IL-15 и конъюгирующий фрагмент, который связывается с выделенным и очищенным полипептидом IL-15 по аминокислотному остатку, выбранному из N4, E46, N65 и L69, где нумерация аминокислотных остатков соответствует SEQ ID NO: 1.

89. Способ по любому из пп. 84-88, где снижение аффинности составляет приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% от снижения аффинности связывания с IL-15R $\alpha$  по сравнению с полипептидом IL-15 дикого типа.

90. Способ по любому из пп. 84-88, где снижение аффинности к IL-15R $\alpha$  является приблизительно 1-кратным, 2-кратным, 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 6-кратным, 7-кратным, 8-кратным, 9-кратным, 10-кратным или больше по сравнению с

полипептидом IL-15 дикого типа.

91. Способ по любому из пп. 84-90, где конъюгирующий фрагмент нарушает или блокирует связывание IL-15 с IL-15R $\alpha$ .

92. Набор, содержащий модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-66, конъюгат IL-15 по любому из пп. 67-69 или фармацевтическую композицию по любому из пп. 70-71.

93. Набор, содержащий молекулу полинуклеиновой кислоты, кодирующую модифицированный полипептид IL-15 по любому из пп. 1-66.

R U 2 0 2 0 1 3 1 3 2 1 A

R U 2 0 2 0 1 3 1 3 2 1 A