

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 974**

51 Int. Cl.:

C12N 5/0783 (2010.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2015 PCT/US2015/042489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16018920**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2015 E 15828027 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3174974**

54 Título: **Regímenes de aumento escalonado de la dosis del heterodímero de il-15 e il-15ralfa para tratar afecciones**

30 Prioridad:

29.07.2014 US 201462030394 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.03.2021

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35, Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FELBER, BARBARA K.;
FINKIELSZTEIN, SERGIO;
PAVLAKIS, GEORGE N. y
VOURNAKIS, JOHN N.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 811 974 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Regímenes de aumento escalonado de la dosis del heterodímero de il-15 e il-15alfa para tratar afecciones

5 **Intereses gubernamentales**

Esta invención fue creada en el desempeño de un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo con los Institutos Nacionales de Salud, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre esta invención.

10

Lista de secuencias

La presente solicitud contiene una Lista de secuencias que se presenta simultáneamente como un archivo de texto ASCII con título «13346_018_228_SEQLIST.TXT», creado el 27 de julio de 2015 y que tiene 65 536 bytes de tamaño.

15

1. **CAMPO**

En la presente se describen regímenes de aumento escalonado de la dosis para la administración de complejos que comprenden interleucina-15 («IL-15») unida de manera covalente o no covalente al receptor alfa de IL-15 («IL-15Ra» o «IL-15R α ») a pacientes con el fin de potenciar la función inmunitaria mediada por IL-15. En un aspecto específico, los regímenes de aumento escalonado de la dosis son útiles en la prevención, el tratamiento y/o el manejo de trastornos en los que es beneficioso mejorar la función mediada por IL-15, tales como el cáncer, enfermedades infecciosas, inmunodeficiencias y linfopenia. En otro aspecto específico, los regímenes de aumento escalonado de la dosis son útiles para erradicar o reducir VIH en pacientes infectados con VIH.

20

25

2. **ANTECEDENTES**

La citocina, interleucina-15 (IL-15), un miembro de la familia de linfocinas con un haz de cuatro hélices alfa, desempeña una función crucial en la modulación de la actividad del sistema inmunitario innato y adaptativo, por ejemplo, la expansión y mantenimiento de la respuesta de linfocitos T de memoria a patógenos invasores, y la inducción de la proliferación y actividad citotóxica de linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés).

30

El receptor de IL-15 está constituido por dos polipéptidos, el receptor beta de IL-2/IL-15 (« β ») (o CD122), y la cadena gamma (« γ ») (o CD132) que es compartida por múltiples receptores de citocinas. Se ha mostrado que la señalización de IL-15 ocurre a través del complejo heterodimérico de IL-15R β e IL-15R γ . A pesar de teorías existentes que sugieren que IL-15R α es un receptor para IL-15, una interpretación alternativa de los datos existentes es que IL-15R α no es un receptor para la cadena polipeptídica de IL-15. IL-15R α ha desarrollado una afinidad muy elevada por IL-15 y siempre se coexpresa con IL-15 en la misma célula. Las dos moléculas forman complejos heterodiméricos en el retículo endoplasmático y son transportadas a la membrana plasmática. Véase, por ejemplo, Bergamaschi *et al.*, 2012, *Blood* 120: e1-e8. Este complejo heterodimérico se puede unir al receptor IL-2/IL-15 $\beta\gamma$ y activar las células a través de la vía Jak/Stat. Por lo tanto, basándose en esta interpretación de los datos, IL-15R α y la forma soluble sIL-15R α son parte de la citocina y no parte del receptor. *Id.*

35

40

IL-15 se une específicamente a IL-15R α con afinidad elevada a través del «dominio sushi» en el exón 2 del dominio extracelular del receptor. Se detecta IL-15 heterodimérica endógena en dos formas, como una forma unida a la membrana que es expresada por células presentadoras de antígenos y estromales en diversos tejidos; y como un complejo extracelular soluble de IL-15 con IL-15R α , que es producido por la escisión de IL-15R α anclado a la membrana por las proteasas celulares. Aunque se ha informado de la presencia de ARNm de IL-15 en células tanto del linaje hematopoyético como no hematopoyético, los linfocitos T no producen IL-15. En su lugar, los heterodímeros de IL-15 liberados de la superficie celular después de la escisión de los heterodímeros unidos a la membrana se unen al receptor de IL-15 $\beta\gamma$ en los linfocitos.

45

50

Basándose en su función multifacética en el sistema inmunitario, se han explorado varias terapias diseñadas para modular la función mediada por IL-15. Por ejemplo, la administración de IL-15 exógena puede mejorar la función inmunitaria de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De acuerdo con su actividad de mejora inmunitaria, se observa una mayor expresión de IL-15 endógena en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa y psoriasis. Debido a que algunos estudios informaron de que la forma soluble de IL-15R α (sIL-15R α) es un antagonista de la señalización mediada por IL-15, se ha explorado sIL-15R α para el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. No obstante, los informes recientes sugieren que IL-15, cuando forma un complejo con sIL-15R α , o el dominio sushi, mantiene su función de mejora inmunitaria.

55

60

A pesar del considerable progreso realizado en la comprensión de la función de IL-15, no está claro cómo varias formas de IL-15R α , solas o cuando forman complejos con IL-15, se pueden utilizar para modular la función de IL-15 como parte de un régimen terapéutico.

3. COMPENDIO

5 En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para mejorar la función inmunitaria mediada por IL-15, que comprenden administrar a los sujetos agentes que induzcan la transducción de señales de IL-15 y mejoren la función inmunitaria mediada por IL-15 en un régimen de aumento escalonado de la dosis. Más específicamente, en la presente se proporcionan métodos para mejorar la función inmunitaria mediada por IL-15, que comprenden administrar a los sujetos en un régimen de aumento escalonado de la dosis complejos que se unen a las subunidades β y del receptor de IL-15 e inducen la transducción de señales de IL-15 y mejoran la función inmunitaria mediada por IL-15, donde los complejos comprenden IL-15 unida de manera covalente o no covalente al receptor alfa de la interleucina-15 («IL-15R α ») («complejos de IL-15/IL-15R α » o «Agentes Terapéuticos»). Dado que la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, el tratamiento y/o el manejo de ciertos trastornos, tales como linfopenia, cáncer y enfermedades infecciosas, en la presente se proporcionan métodos para la prevención, el tratamiento y/o el manejo de tales trastornos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita complejos de IL-15/IL-15R α en un régimen de aumento escalonado de la dosis. Además, en la presente se proporcionan métodos para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita complejos de IL-15/IL-15R α en un régimen de aumento escalonado de la dosis.

20 Los métodos descritos en la presente se basan, en parte, en el descubrimiento de que es necesario aumentar de manera escalonada a lo largo del tiempo la cantidad de complejo de IL-15/IL-15R α administrado a un sujeto con el fin de conseguir una relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas de modo que los linfocitos permanezcan activados o no experimenten muerte celular. En otras palabras, la administración del complejo de IL-15/IL-15R α a un sujeto provoca un aumento de los linfocitos y con el fin de obtener una proliferación y supervivencia de linfocitos adicionales, es necesario incrementar la cantidad del complejo de IL-15/IL-15R α administrado el sujeto. Los métodos proporcionados en la presente logran una relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas a la vez que evitan la toxicidad asociada con la administración de las dosis elevadas de IL-15. En una realización específica, los métodos proporcionados en la presente conllevan un régimen de aumento escalonado de la dosis que consigue un efecto sistémico (no simplemente un efecto local) con mínimos efectos secundarios. En realizaciones específicas, los regímenes de aumento escalonado de la dosis disminuyen los efectos secundarios asociados con la administración de una dosis elevada de un complejo de IL-15/IL-15R α en un sujeto, tal como un descenso en la presión sanguínea o un aumento en la temperatura corporal. En algunas realizaciones, los regímenes de aumento escalonado de la dosis no alteran la presión sanguínea o temperatura corporal.

35 Los métodos descritos en la presente también se basan, en parte, en el descubrimiento de que una dosis elevada de un complejo de IL-15/IL-15R α activa los linfocitos incluidos linfocitos infectados con VIH o el homólogo simio, virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS), y tales linfocitos se pueden convertir en dianas para la eliminación si se activan, sin un incremento sistémico en la carga viral. En macacos infectados de manera crónica con VIS, la administración de un complejo de IL-15/IL-15R α no conllevó un incremento sistémico en el virus. Remítase, por ejemplo, al Ejemplo 3, más adelante.

40 En la presente se proporciona un complejo de IL-15/IL-15R α para su uso en el tratamiento de la linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o para su uso en la erradicación o reducción de VIH en células infectadas por VIH en un sujeto humano, comprendiendo (a) administrar al menos una dosis baja inicial del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano, donde la dosis baja inicial está entre 0,1 μ g/kg y 1 μ g/kg según se determina en función de la masa de una IL-15 monocatenaria; y (b) administrar dosis sucesivas mayores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano, si la concentración de IL-15 libre en una muestra plasmática obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α es de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL, donde cada dosis sucesiva superior es de dos a tres veces mayor que la dosis anterior. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra de 1 a 6 veces a lo largo de un periodo de tiempo de 7 a 14 días. En realizaciones específicas, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3 veces a lo largo de un periodo de tiempo de 7 a 14 días. En ciertas realizaciones, el cierto periodo de tiempo es de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α . En realizaciones específicas, no se aumenta la dosis si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra de plasma del sujeto es superior a 50 pg/mL. En algunas realizaciones, el método comprende además (c) administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL en una muestra de plasma del sujeto; o donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de niveles humanos aproximadamente normales en una muestra de plasma del sujeto.

60 En realizaciones específicas, los métodos descritos en la presente comprenden además administrar al sujeto humano una o más de otras terapias. En realizaciones particulares, la una o más de otras terapias es un anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo monoclonal) que se une de manera inmunoespecífica a Her2, PD-1 o un ligando de PD-1.

El complejo de IL-15/IL-15R α administrado a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente puede comprender IL-15 nativa o un derivado de IL-15 unido de manera covalente o no covalente a IL-15R α nativo o a un derivado de IL-15R α . En una realización, el complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa e IL-15R α nativo. En otra realización, el complejo de IL-15/IL-15R α comprende un derivado de IL-15 e IL-15R α nativo. En otra realización, el complejo de IL-15/IL-15R α está en la forma heterodimérica nativa. En otra realización, la IL-15 es IL-15 humana e IL-15R α es IL-15R α humano. En realizaciones específicas, la IL-15 humana comprende los residuos aminoacídicos 49 a 162 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 e IL-15R α humano comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33.

En ciertas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía subcutánea a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía intravenosa o intramuscular a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En ciertas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía intratumoral a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra de manera local a un sitio (por ejemplo, un sitio tumoral, un sitio de infección) a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

En ciertas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata o carcinoma de células renales. En realizaciones específicas, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, el cáncer es metastásico. En ciertas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, la enfermedad infecciosa es crónica. En una realización específica, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, la enfermedad infecciosa es SIDA, neumonía o tuberculosis.

3.1 Terminología

Tal como se utilizan en la presente, los términos «alrededor» y «aproximadamente», cuando se utilizan para modificar un valor numérico o un intervalo numérico, indican que el valor o intervalo numérico, así como también las desviaciones razonables del valor o el intervalo, generalmente de un 10% o 20% por encima y un 10% o 20% por debajo del valor o intervalo, están comprendidos por el significado previsto para el valor o intervalo mencionado.

Tal como se utilizan en la presente, los términos «enfermedad» y «trastorno» se utilizan indistintamente para referirse a una afección, en particular, una afección patológica. En algunas realizaciones, los términos «enfermedad» y «trastorno» se utilizan indistintamente para referirse a una enfermedad afectada por la transducción de señales de IL-15.

Tal como se utiliza en la presente, las expresiones «nivel máximo» y «concentración máxima» se refieren a los niveles más elevados de IL-15 libre en una muestra de plasma de un sujeto a lo largo de un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es todo el periodo de tiempo entre la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y otra dosis del complejo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo.

Tal como se utiliza en la presente, las expresiones «nivel mínimo» y «concentración mínima» se refieren a los niveles más bajos de IL-15 libre en una muestra de plasma de un sujeto a lo largo de un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es todo el periodo de tiempo entre la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y otra dosis del complejo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo es de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «niveles normales» en el contexto de la concentración de IL-15 libre se refiere a la concentración de IL-15 detectada en una muestra obtenida o derivada de un sujeto sano. Los niveles plasmáticos basales de IL-15 libre en sujeto sanos son de aproximadamente 1 pg/mL en seres humanos, aproximadamente 8-15 pg/mL en monos (tales como los macacos) y aproximadamente 12 pg/mL en roedores (tales como los ratones). Los niveles normales dependen del método exacto utilizado para la medida y pueden variar debido a esto.

Tal como se utiliza en la presente, la frase «una relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas» significa que la cantidad de IL-15 disponible para los linfocitos se mantiene a la par con el número de linfocitos de modo que los linfocitos continúen proliferando o sobreviviendo. En algunas realizaciones, una concentración mínima de aproximadamente 1 pg/mL a 5 pg/mL, aproximadamente 1 pg/mL a 10 pg/mL, aproximadamente 1 pg/mL a 15 pg/mL, aproximadamente 1 pg/mL a 20 pg/mL, aproximadamente 1 a 25 pg/mL, aproximadamente 1 pg/mL a 30 pg/mL, aproximadamente 1 pg/mL a 40 pg/mL, o aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL de IL-15 libre en una muestra de plasma de un sujeto es indicativa de una «relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas». En algunas realizaciones, una concentración mínima por debajo de aproximadamente 50 pg/mL, por debajo de 45 pg/mL, por debajo de 40 pg/mL, por debajo de 35 pg/mL, por debajo de 30 pg/mL, por debajo de 25 pg/mL, por debajo de 20 pg/mL, por debajo de 15 pg/mL, por debajo de 10 pg/mL, por debajo de 5 pg/mL, o por debajo de 1 pg/mL de IL-15 libre en una muestra de plasma de un sujeto es indicativa de «una relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas».

En algunas realizaciones, una concentración mínima por encima de 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL o 100 pg/mL de IL-15 en una muestra de plasma de un sujeto es indicativa de que la relación eficaz de IL-15 respecto al número de células linfocíticas es excesiva. En algunas realizaciones, una concentración mínima de 50 pg/mL a 75 pg/mL, 60 pg/mL a 75 pg/mL, 75 pg/mL a 85 pg/mL, 75 pg/mL a 100 pg/mL, 85 pg/mL a 100 pg/mL o 50 pg/mL a 100 pg/mL de IL-15 libre en una muestra de plasma de un sujeto es indicativa de que la relación de IL-15 respecto al número de células linfocíticas es excesiva. Se puede utilizar cualquier método conocido por el experto en la técnica para medir la concentración de IL-15 libre en una muestra de un sujeto tal como, por ejemplo, un inmunoensayo. En una realización, se utiliza un ELISA para medir la concentración de IL-15 libre en una muestra de un sujeto.

Según se utilizan en la presente, las expresiones «se une específicamente», «reconoce específicamente» y expresiones análogas en el contexto de un receptor (por ejemplo, IL-15R α nativo o receptor $\beta\gamma$ de IL-15) y un ligando (por ejemplo, IL-15 nativa) se refieren a la unión o asociación específica entre ligando y receptor. Preferentemente, el ligando tiene mayor afinidad por el receptor que por otras moléculas. En algunas realizaciones, el ligando es IL-15 nativa y el receptor nativo es IL-15R α . En algunas realizaciones, el ligando es el complejo IL-15/IL-15R α nativo y el receptor nativo es el complejo receptor $\beta\gamma$. En una realización adicional, el complejo IL-15/IL-15R α se une al complejo receptor $\beta\gamma$ y activa la transducción de señales mediada por IL-15. Los ligandos que se unen específicamente a un receptor se pueden identificar, por ejemplo, mediante inmunoensayos, BIAcore, u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Según se utilizan en la presente, las expresiones «IL-15 nativa» e «interleucina-15 nativa» en el contexto de proteínas o polipéptidos se refieren a cualesquiera secuencias de aminoácidos de interleucina-15 de mamífero de origen natural, incluidas las formas inmaduras o precursoras y las formas maduras. Los ejemplos no limitantes de n.ºs de acceso GeneBank para la secuencia de aminoácidos de diversas especies de interleucina-15 de mamífero nativa incluyen NP_000576 (humana, forma inmadura), CAA62616 (humana, forma inmadura), NP_001009207 (*Felis catus*, forma inmadura), AAB94536 (*rattus*, forma inmadura), AAB41697 (*rattus*, forma inmadura), NP_032383 (*Mus musculus*, forma inmadura), AAR19080 (canina), AAB60398 (*macaca mulatta*, forma inmadura), AAI00964 (humana, forma inmadura), AAH23698 (*mus musculus*, forma inmadura y AAH18149 (humana). En una realización, se proporciona la secuencia de aminoácidos de la forma inmadura/precursora de la IL-15 humana nativa, que comprende el péptido señal largo (subrayado) y la IL-15 humana madura nativa (en cursiva):

MRISKPHLRISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFLGCFSAAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK
VTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTEGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 1; FIG. 1B). En algunas realizaciones, la IL-15 nativa es la forma inmadura o precursora de una IL-15 de mamífero de origen natural. En otras realizaciones, la IL-15 nativa es la forma madura de una IL-15 de mamífero de origen natural. En algunas realizaciones, la IL-15 nativa es la forma precursora de IL-15 humana de origen natural. En otra realización, la IL-15 nativa es la forma madura de la IL-15 humana de origen natural. En una realización, se aísla o purifica la proteína/polipéptido de IL-15 nativa.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «IL-15 nativa» e «interleucina-15 nativa» en el contexto de ácidos nucleicos se refieren a cualesquiera secuencias de ácido nucleico de origen natural que codifiquen la interleucina-15 de mamífero, incluidas las formas inmaduras o precursoras y las maduras. Los ejemplos no limitantes de n.ºs de acceso GeneBank para la secuencia de nucleótidos de diversas especies de IL-15 de mamífero nativa, incluyen NM_000585 (humana), NM_008357 (*Mus musculus*) y RNU69272 (*rattus norvegicus*). En una realización, se proporciona la secuencia de nucleótidos que codifica la forma inmadura/precursora de IL-15 humana nativa, que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal largo (subrayado) y la secuencia de nucleótidos que codifica la IL-15 humana nativa madura (en cursiva): atgagaat ttcgaacca catttgagaa gtatttccat ccagtgctac ttgtgtttac ttctaaccag tcattttcta actgaagctg
gcattcatgt ctccattttg ggctgtttca gtgcagggct tctaaaaca gaagccaact ggggtaagt aataagtgat ttgaaaaaa tgaagatct tattcaatc
atgcataattg atgctacttt atatacggaa agtgatgttc accccagttg caaagtaaca gcaatgaagt gctttctct ggagttacaa gttattcac ttgagtcgg
agatgcaagt attcatgata cagtagaaaa tctgatcatc ctgcaaaaca acagttgtc ttctaattggg aatgtaacag aatctggatg caaagaatgt
gaggaactgg aggaaaaaaa tattaaagaa tttttgcaga gttttgtaca tattgtccaa atgttcatca acacttcttg a (SEQ ID NO: 2; FIG. 1A). En algunas realizaciones, el ácido nucleico es un ácido nucleico aislado o purificado. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos codifican la forma inmadura o precursora de una IL-15 de mamífero de origen natural. En otras realizaciones, los ácidos nucleicos codifican la forma madura de una IL-15 de mamífero de origen natural. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos que codifican la IL-15 nativa, codifican la forma precursora de la IL-15 humana de origen natural. En otra realización, los ácidos nucleicos que codifican la IL-15 nativa codifican la forma madura de la IL-15 humana de origen natural.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «derivado de IL-15» y «derivado de interleucina-15» en el contexto de proteínas o polipéptidos se refieren a: (a) un polipéptido que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (b) un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (c) un polipéptido que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más mutaciones de aminoácidos (es decir, adiciones, deleciones y/o sustituciones) con respecto a un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (d) un polipéptido codificado por ácidos nucleicos que se pueden hibridar en condiciones de hibridación de rigurosidad

alta, moderada o típica con ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (e) un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico que se puede hibridar en condiciones de hibridación de rigurosidad alta, moderada o típica con una secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo de al menos 20 aminoácidos contiguos, al menos 30 aminoácidos contiguos, al menos 40 aminoácidos contiguos, al menos 50 aminoácidos contiguos, al menos 100 aminoácidos contiguos o al menos 150 aminoácidos contiguos; y/o (f) un fragmento de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo. Los derivados de IL-15 también incluyen un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de una forma madura de origen natural de un polipéptido IL-15 de mamífero y una secuencia de aminoácidos de un péptido señal heterólogo. En algunas realizaciones, un derivado de IL-15 es un derivado de un polipéptido de IL-15 humano nativo. En otra realización, un derivado de IL-15 es un derivado de una forma inmadura o precursora del polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En otra realización, un derivado de IL-15 es un derivado de una forma madura de un polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En otra realización, un derivado de IL-15 es el IL-15N72D descrito, por ejemplo, en Zhu *et al.*, 2009, *J. Immunol.* 183: 3598 o la patente de EE. UU. n.º 8 163 879. En otra realización, un derivado de IL-15 es una de las variantes de IL-15 descritas en la patente de EE. UU. n.º 8 163 879. En una realización, se aísla o purifica un derivado de IL-15.

En una realización, los derivados de IL-15 retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función del polipéptido de IL-15 de mamífero nativo para unirse al polipéptido de IL-15R α , según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA, Biacore, coimmunoprecipitación. En otra realización, los derivados de IL-15 retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo para inducir la transducción de señales mediada por IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayos de cambio de la electromovilidad, inmunoelectrotransferencias, análisis de fosfoproteínas, ELISA y otros inmunoensayos. En algunas realizaciones, los derivados de IL-15 se unen a IL-15R α y/o IL-15R $\beta\gamma$ según se evalúa, por ejemplo, mediante ensayos de unión ligando/receptor muy conocidos en la técnica.

Se puede determinar el porcentaje de identidad utilizando cualquier método conocido por un experto en la técnica. En una realización, el porcentaje de identidad se determina utilizando el programa «Best Fit» o «Gap» del paquete de software de análisis de secuencias (versión 10; Genetics Computer Group, Inc., Centro de Biotecnología de la Universidad de Wisconsin, Madison, Wisconsin). Se ha descrito la información con respecto a las condiciones de hibridación (por ejemplo, condiciones de rigurosidad alta, moderada o típica), véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0048549 (por ejemplo, los párrafos 72-73).

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «derivado de IL-15» y «derivado de interleucina-15» en el contexto de ácidos nucleicos se refieren a: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (c) una secuencia de ácido nucleico que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más mutaciones de bases de ácido nucleico (es decir, adiciones, deleciones y/o sustituciones) con respecto a la secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero; (d) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero; (e) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con un fragmento de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero; y/o (f) una secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 de mamífero. En algunas realizaciones, un derivado de IL-15 en el contexto de ácidos nucleicos es un derivado de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15 humano. En otra realización, un derivado de IL-15 en el contexto de ácidos nucleicos es un derivado de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica una forma inmadura o precursora de un polipéptido de IL-15 humano. En otra realización, un derivado de IL-15 en el contexto de ácidos nucleicos es un derivado de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica una forma madura de un polipéptido de IL-15 humano. En otra realización, un derivado de IL-15 en el contexto de ácidos nucleicos es la secuencia de ácido nucleico que codifica el IL-15N72D descrito, por ejemplo, en Zhu *et al.*, 2009, *J. Immunol.* 183: 3598 o la patente de EE. UU. n.º 8 163 879. En otra realización, un derivado de IL-15 en el contexto de ácidos nucleicos es la secuencia de ácido nucleico que codifica una de las variantes de IL-15 descritas en la patente de EE. UU. n.º 8 163 879.

Las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15 incluyen secuencias de ácido nucleico con codones optimizados/optimizadas para ARN que codifican el polipéptido de IL-15 de mamífero nativo, incluidas las formas maduras e inmaduras del polipéptido de IL-15. En otras realizaciones, los ácidos nucleicos derivados de IL-15 incluyen ácidos nucleicos que codifican transcritos de ARN de IL-15 de mamífero que contienen mutaciones que eliminan posibles sitios de corte y empalme y elementos de inestabilidad (por ejemplo, elementos ricos en A/T o A/U) sin afectar la secuencia de aminoácidos para aumentar la estabilidad de los transcritos de ARN de IL-15 de mamífero. En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico derivada de IL-15 es la secuencia con codones optimizados en la SEQ ID NO: 9 (la secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico de este tipo se proporciona en la SEQ ID NO: 10).

En una realización, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15 codifican proteínas o polipéptidos que retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo para unirse a IL-15R α , según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA, Biacore, coimmunoprecipitación o electroforesis en gel. En otra realización, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15 codifican proteínas o polipéptidos que retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo para inducir la transducción de señales mediada por IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayos de cambio de la electromovilidad, ELISA y otros inmunoensayos. En algunas realizaciones, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15 codifican proteínas o polipéptidos que se unen a IL-15R α y/o IL-15R $\beta\gamma$ según se evalúa, por ejemplo, mediante ensayos de ligando/receptor muy conocidos en la técnica.

Tal como se utilizan en la presente, los términos «IL-15» e «interleucina-15» se refieren a una IL-15 nativa, un derivado de IL-15 o una IL-15 nativa y un derivado de IL-15.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «IL-15R α nativo» y «receptor alfa de interleucina-15 nativo» en el contexto de proteínas o polipéptidos se refieren a cualquier secuencia de aminoácidos de un receptor alfa de interleucina-15 de mamífero de origen natural («IL-15R α »), que incluye las formas inmaduras o precursoras y maduras y las isoformas de origen natural. Los ejemplos no limitantes de n.^{os} de acceso GeneBank para la secuencia de aminoácidos de diversos IL-15R α de mamífero nativos incluyen NP_002180 (humana), ABK41438 (*Macaca mulatta*), NP_032384 (*Mus musculus*), Q60819 (*Mus musculus*), CAI41082 (humana). En una realización, se proporciona la secuencia de aminoácidos de la forma inmadura del IL-15R α humano nativo de longitud completa, que comprende el péptido señal (subrayado) y el IL-15R α humano nativo maduro (en cursiva): MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS *LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG HSDTTVAIST STVLLCGLSA VSLLACYLKS RQTPPLASVE MEAMEALPVT WGTSSRDEDL ENCSHHL* (SEQ ID NO: 3; FIG. 2B). Se proporciona la secuencia de aminoácidos de la forma inmadura del IL-15R α humano soluble nativo, que comprende el péptido señal (subrayado) y el IL-15R α humano nativo soluble maduro (en cursiva): MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS *LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG* (SEQ ID NO: 32; FIG. 3D). Véase la Sección 5.1, más adelante, para consultar un análisis en más detalle de las formas inmadura y madura de IL-15R α humano nativo soluble. En algunas realizaciones, IL-15R α nativo es la forma inmadura de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En otras realizaciones, IL-15R α nativo es la forma madura de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En ciertas realizaciones, IL-15R α nativo es la forma soluble de origen natural de un polipéptido de IL-15R α de mamífero. En otras realizaciones, IL-15R α nativo es la forma de longitud completa de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En algunas realizaciones, IL-15R α nativo es la forma inmadura de un polipéptido de IL-15R α humano de origen natural. En otra realización, IL-15R α nativo es la forma madura de un polipéptido de IL-15R α humano de origen natural. En ciertas realizaciones, IL-15R α nativo es la forma soluble de origen natural de un polipéptido de IL-15R α humano. En otras realizaciones, IL-15R α nativo es la forma de longitud completa de un polipéptido de IL-15R α humano de origen natural. En una realización, se aísla o purifica una proteína o polipéptido de IL-15R α nativo.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «IL-15R α nativo» y «receptor alfa de la interleucina-15 nativo» en el contexto de ácidos nucleicos se refieren a cualesquiera secuencias de ácido nucleico de origen natural que codifican el receptor alfa de la interleucina-15 de mamífero, incluidas las formas inmaduras o precursoras y las formas maduras. Los ejemplos no limitantes de n.^{os} de acceso GeneBank para la secuencia de nucleótidos de diversas especies de IL-15R α de mamífero nativo incluyen NM_002189 (humana), EF033114 (*Macaca mulatta*) y NM_008358 (*Mus musculus*). En una realización, se proporciona la secuencia de nucleótidos que codifica la forma inmadura de IL-15R α humano nativo, que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal (subrayada) y la secuencia de nucleótidos que codifica el IL-15R α humano nativo maduro (en cursiva): atggcccc gcggcgggcg cgcggctgcc ggaccctcgg tctccggcg ctgctactgc tctgctgct cgggccggcg gcgacgggg gcatcacgtg cctcccccc atgtccgtgg aacacgcaga catctgggtc aagagctaca gctgtactc caggagcgg tacatttga actctggtt caagcgtaa gccggcacgt ccagcctgac ggagtgctg tgaacaagg ccacgaatg cgcccactgg acaaccccc gtctcaaatg cattagagac cctgcctgg ttaccaaaag gccagcgcca cctccacag taacgacggc aggggtgacc ccacagccag agagcctct ccctctgga aaagagccc cagcttcatc tccagctca aacaacacag cgccacaac agcagctatt gtcccgggt cccagctgat gcctcaaaa tcacctcca caggaaccac agagataagc agtcataagt cctcccacgg caccctctc cagacaacag ccaagaacty gaaactcaca gcatcgcct cccaccagcc gccagggtg tatccaagc gccacagca caccactgtg gctatccta cgtccactgt ctgctgtgt gggctgagc ctgtgtctc cctggcatgc taccctaagt caaggcaaac tccccgctg gccagcgtg aatggaagc catggaggct ctgcccgtga cttgggggag cagcagcaga gatgaagact tggaaaacty ctctcaccac ctatga (SEQ ID NO: 5; FIG. 2A). Se proporciona la secuencia nucleotídica que codifica la forma inmadura de la proteína o polipéptido de IL-15R α humano soluble nativo, que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal (subrayada) y la secuencia de nucleótidos que codifica el IL-15R α humano maduro soluble nativo (en cursiva): atggcccc gcggcgggcg cgcggctgcc ggaccctcgg tctccggcg ctgctactgc tctgctgct cgggccggcg gcgacgggg gcatcacgtg cctcccccc atgtccgtgg aacacgcaga catctgggtc aagagctaca gctgtactc caggagcgg tacatttga actctggtt caagcgtaa gccggcacgt ccagcctgac ggagtgctg tgaacaagg ccacgaatg cgcccactgg

5 *acaacccccca gctcfaatg cattagagac cctgccctgg ttacccaag gccagcgcca cctccacag taacgacggc aggggtgacc ccacagccag*
agagcctctc cctcttgga aaagagcccg cagcttcac tccagctca aacaacacag cgccacaac agcagctatt gtccggggt cccagctgat
gcctcaaaa taccttcca caggaaccac agagataagc agtcatgagt cctcccacgg caccctct cagacaacag ccaagaactg ggaactcaca
 10 *gcattccgct cccaccagcc gccaggtgtg tatccacagg gc* (SEQ ID NO: 46, FIG. 3C). En una realización específica, el ácido
 nucleico es un ácido nucleico aislado o purificado. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos de origen natural
 codifican la forma inmadura de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En otras realizaciones, los ácidos
 nucleicos de origen natural codifican la forma madura de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En
 ciertas realizaciones, los ácidos nucleicos de origen natural codifican la forma soluble de un polipéptido de IL-15R α de
 15 mamífero de origen natural. En otras realizaciones, los ácidos nucleicos de origen natural codifican la forma de longitud
 completa de un polipéptido de IL-15R α de mamífero de origen natural. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos de
 origen natural codifican la forma precursora de un polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En otra realización, los
 ácidos nucleicos de origen natural codifican la forma madura de un polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En
 ciertas realizaciones, los ácidos nucleicos de origen natural codifican la forma soluble de un polipéptido de IL-15R α
 humano de origen natural. En otras realizaciones, los ácidos nucleicos de origen natural codifican la forma de longitud
 completa de un polipéptido de IL-15R α humano de origen natural.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «derivado de IL-15R α » y «derivado del receptor alfa de la interleucina-
 15» en el contexto de una proteína o polipéptido se refieren a: (a) un polipéptido que es al menos un 40%, 45%, 50%,
 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo; (b)
 20 un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%,
 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de IL-15R α
 de mamífero nativo; (c) un polipéptido que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más
 mutaciones de aminoácidos (es decir, adiciones, deleciones y/o sustituciones) con respecto a un polipéptido de IL-15R α
 de mamífero nativo; (d) un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico que se puede hibridar en
 25 condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con una secuencia de ácido nucleico que codifica un
 polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo; (e) un polipéptido codificado por una secuencia de ácido nucleico que se
 puede hibridar en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con secuencias de ácido nucleico que
 codifican un fragmento de un polipéptido de IL-15 de mamífero nativo de al menos 20 aminoácidos contiguos, al menos
 30 aminoácidos contiguos o al menos 150 aminoácidos contiguos; (f) un fragmento de un polipéptido de IL-15R α de mamífero
 nativo; y/o (g) un derivado de IL-15R α específico descrito en la presente. Los derivados de IL-15R α también incluyen un
 polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de una forma madura de origen natural de un polipéptido de IL-
 15R α de mamífero y una secuencia de aminoácidos de un péptido señal heterólogo. En algunas realizaciones, un derivado
 de IL-15R α es un derivado de un polipéptido de IL-15R α humano nativo. En otra realización, un derivado de IL-15R α es
 35 un derivado de una forma inmadura de un polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En otra realización, un derivado
 de IL-15R α es un derivado de una forma madura del polipéptido de IL-15 humano de origen natural. En una realización,
 un derivado de IL-15R α es una forma soluble de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo. En otras palabras, en
 ciertas realizaciones, un derivado de IL-15R α incluye formas solubles de IL-15R α de mamífero nativo, donde esas formas
 solubles no son de origen natural. Un ejemplo de una secuencia de aminoácidos de una forma soluble, troncada, de una
 40 forma inmadura del IL-15R α humano nativo comprende el siguiente péptido señal (subrayado) y la siguiente forma
 troncada de IL-15R α humano nativo (en cursiva): MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG *ITCPPMSVE*
HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIDPALV HQRPAAPPSTV
TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPSKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA
KNWELTASAS HQPPGVYPQG HSDTT (SEQ ID NO: 4; FIG. 3B). Otros ejemplos de derivados de IL-15R α incluyen las
 45 formas solubles, troncadas, de IL-15R α humano nativo descrito en la Sección 5.1, más adelante, o el dominio sushi, que
 es el sitio de unión a IL-15. En una realización específica, se aísla o purifica un derivado de IL-15R α .

En una realización, los derivados de IL-15R α retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo para unirse a un polipéptido de IL-15,
 50 según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA, Biacore, coimmunoprecipitación. En
 otra realización, los derivados de IL-15R α retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo para inducir la transducción de señales mediada
 por IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayos de cambio en la
 55 electromovilidad, ELISA y otros inmunoensayos. En algunas realizaciones, los derivados de IL-15R α se unen a IL-15
 según se evalúa mediante métodos muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, ELISA.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «derivado de IL-15R α » y «derivado del receptor alfa de la interleucina-
 15» en el contexto de ácidos nucleicos se refieren a: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos un 40%, 45%,
 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de ácido nucleico de origen
 60 natural que codifica un polipéptido de IL-15R α de mamífero; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica un
 polipéptido que es al menos 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a
 la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo; (c) una secuencia de ácido nucleico que
 contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más mutaciones de ácido nucleico (es decir,
 adiciones, deleciones y/o sustituciones) con respecto a la secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un

polipéptido de IL-15R α de mamífero; (d) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15R α de mamífero; (e) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, moderada o típica con un fragmento de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15R α de mamífero; (f) una secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica un polipéptido de IL-15R α de mamífero; y/o (g) una secuencia de ácido nucleico que codifica un derivado de IL-15R α específico descrito en la presente. En algunas realizaciones, un derivado de IL-15R α en el contexto de ácidos nucleicos es un derivado de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica una forma inmadura de un polipéptido de IL-15R α humano. En otra realización, un derivado de IL-15R α en el contexto de ácidos nucleicos es un derivado de una secuencia de ácido nucleico de origen natural que codifica una forma madura de un polipéptido de IL-15R α humano. En una realización, un derivado de IL-15R α en el contexto de ácidos nucleicos se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica un derivado de un polipéptido de IL-15R α de mamífero que es soluble. En algunas realizaciones, un derivado de IL-15R α en el contexto de ácidos nucleicos se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una forma soluble de IL-15R α de mamífero nativo, donde la forma soluble no es de origen natural. En algunas realizaciones, un derivado de IL-15R α en el contexto de ácidos nucleicos se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica un derivado de IL-15R α humano, donde el derivado del IL-15R α humano es una forma soluble de IL-15R α que no es de origen natural. Un ejemplo de una secuencia de ácido nucleico derivada de IL-15R α es la secuencia de nucleótidos que codifica la forma inmadura, soluble, truncada, de una proteína o polipéptido de IL-15R α humano nativo que comprende la siguiente secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal (subrayada) y la siguiente secuencia de nucleótidos que codifica una forma truncada del IL-15R α humano nativo maduro (en cursiva): atggcccc gcggcgggcg cgcgctgcc ggaccctcgg ttctccggcg ctgctactgc tqctgctgct cgggccgccc gcgacgcggg gcatcacgtg ccctcccc atgtccgtgg aacacgcaga catctgggtc aagagctaca gctgtactc cagggagcgg tacatttga actctggttt caagcgtaa gccggcacgt ccagcctgac ggagtgcgtg ttgacaagg ccacgaatgt cgcccactgg acaaccccc gtctcaaatg cattagagac cctgccttgg ttaccaaaag gccagcgcca ccctccacag taacgacggc aggggtgacc ccacagccag agagcctctc cccttctgga aaagagcccg cagcttcaic tccagctca aacaacacag cgccacaac agcagctatt gtcccgggct cccagctgat gcctcaaaa tcaccttcca caggaaccac agagataagc agtcatgagt cctcccacgg caccctct cagacaacag ccaagaactg ggaactcaca gcatccgcct cccaccagcc gccagggtg tatccacagg gccacagcga caccact (SEQ ID NO:6; FIG. 3A). En realizaciones específicas, se aísla o purifica una secuencia de ácido nucleico derivada de IL-15R α .

Las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15R α incluyen secuencias de ácido nucleico con optimización de codones o ARN que codifican el polipéptido de IL-15R α nativo, incluidas las formas maduras e inmaduras del polipéptido de IL-15R α . En otras realizaciones, los ácidos nucleicos derivados de IL-15R α incluyen ácidos nucleicos que codifican transcritos de ARN de IL-15R α que contienen mutaciones que eliminan posibles sitios de corte y empalme y elementos de inestabilidad (por ejemplo, elementos ricos en A/T o A/U) sin afectar la secuencia de aminoácidos para aumentar la estabilidad de los transcritos de ARN de IL-15R α . En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico derivada de IL-15R α es la secuencia con optimización de codones o ARN en la SEQ ID NO: 11, 13, 15 o 17 (las secuencias de aminoácidos codificadas por tales secuencias de ácido nucleico se proporcionan en las SEQ ID NO: 12, 14, 16 y 18, respectivamente).

En una realización, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15R α codifican proteínas o polipéptidos que retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo para unirse a IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA, Biacore, coimmunoprecipitación. En otra realización, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15R α codifican proteínas o polipéptidos que retienen al menos un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% de la función de un polipéptido de IL-15R α de mamífero nativo para inducir la transducción de señales mediada por IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayos de cambio en la electromovilidad, ELISA y otros inmunoensayos. En algunas realizaciones, las secuencias de ácido nucleico derivadas de IL-15R α codifican proteínas o polipéptidos que se unen a IL-15 según se evalúa mediante métodos muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, ELISA.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «IL-15R α » y «receptor alfa de la interleucina-15» se refieren a un IL-15R α nativo, un derivado de IL-15R α o un IL-15R α nativo y un derivado de IL-15R α .

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «complejo IL-15/IL-15R α » se refiere a un complejo que comprende IL-15 e IL-15R α unidos de manera covalente o no covalente entre sí. En una realización, el IL-15R α tiene una afinidad relativamente alta por IL-15, por ejemplo, K_d de 10 a 50 pM según se mide mediante una técnica bien conocida en la técnica, por ejemplo, el ensayo KinEx A, resonancia de plasmones superficiales, (por ejemplo, ensayo BIAcore). En otra realización, el complejo de IL-15/IL-15R α induce la transducción de señales mediada por IL-15, según se mide mediante ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayo de cambio de la electromovilidad, ELISA y otros inmunoensayos. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α conserva la capacidad de unirse específicamente a la cadena $\beta\gamma$. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se aísla de una célula.

Tal como se utilizan en la presente, los términos «sujeto» y «paciente» se utilizan indistintamente y se refieren a un mamífero tal como uno que no es un primate (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, gatos, perros, ratas, etc.) y a un primate (por ejemplo, monos y seres humanos), de la manera más preferente un ser humano.

5 Tal como se utilizan en la presente, los términos «purificado» y «aislado» en el contexto de un compuesto o agente (incluidos, por ejemplo, agentes proteínicos) que se ha sintetizado por medios químicos se refiere a un compuesto o agente que está sustancialmente exento de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza por medios químicos. En una realización, el compuesto o agente está exento en un 60%, 65%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% (en peso seco) de otros compuestos o agentes diferentes.

10 Tal como se utilizan en la presente, los términos «purificado» y «aislado» cuando se utilizan en el contexto de un compuesto o agente (incluidos agentes proteínicos tales como polipéptidos) que se pueden obtener de una fuente natural, por ejemplo, células, se refieren a un compuesto o agente que está sustancialmente exento de materiales contaminantes de la fuente natural, tales como, sin carácter limitante, residuos celulares, materiales de la pared celular, membranas, orgánulos, la mayor parte de los ácidos nucleicos, carbohidratos, proteínas, y/o lípidos presentes en las células. La frase «sustancialmente exentos de materiales de la fuente natural» se refiere a preparados de un compuesto o agente que ha sido separado del material (por ejemplo, componentes celulares de las células) del cual se aísla. Por lo tanto, un compuesto o agente que se aísla incluye preparados de un compuesto o agente que tienen menos de aproximadamente un 30%, 20%, 10%, 5%, 2% o 1% (en peso seco) de materiales celulares y/o materiales contaminantes.

25 Una secuencia de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos «aislada» es una que se separa de otras moléculas de ácido nucleico que están presentes en una fuente natural de la secuencia de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos. Además, una secuencia de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos «aislada», tal como una molécula de ADNc, puede estar sustancialmente exenta de otro material celular o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas recombinantes, o sustancialmente exenta de precursores químicos cuando se sintetiza por medios químicos. En algunas realizaciones, una secuencia de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos «aislada» es una secuencia de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos que es expresada de manera recombinante en una célula heteróloga.

30 En algunas realizaciones, las expresiones «ácido nucleico», «nucleótido» y «polinucleótido» se refieren a desoxirribonucleótidos, ácidos desoxirribonucleicos, ribonucleótidos y ácidos ribonucleicos, y las formas poliméricas de estos, e incluyen formas monocatenarias o bicatenarias. En algunas realizaciones, tales términos incluyen análogos conocidos de nucleótidos naturales, por ejemplo, ácidos péptidonucleicos («ANP»), que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia. En algunas realizaciones, tales términos se refieren a ácidos desoxirribonucleicos (por ejemplo, ADNc o ADN). En otras realizaciones, tales términos se refieren al ácido ribonucleico (por ejemplo, ARNm o ARN).

40 Tal como se utilizan en la presente, los términos «terapias» y «terapia» se pueden referir a cualquiera (cualquiera) protocolo(s), método(s), composiciones, formulaciones y/o agente(s) que se pueden utilizar en la prevención, tratamiento, manejo, o mejora de una enfermedad, por ejemplo, cáncer, enfermedad infecciosa, linfopenia e inmunodeficiencias, o de un síntoma asociado con ella. En ciertas realizaciones, los términos «terapias» y «terapia» se refieren a la terapia biológica, la terapia de apoyo y/u otras terapias útiles en el tratamiento, manejo, prevención o mejora de una enfermedad o un síntoma asociado con ella conocida por un experto en la técnica. En una realización, una terapia incluye un Agente Terapéutico. En otra realización, una terapia no es un Agente Terapéutico.

50 Tal como se utilizan en la presente, los términos «proteína(s)» y «polipéptido(s)» se refieren indistintamente a una cadena de aminoácidos ligados entre sí por enlaces peptídicos. En algunas realizaciones, los términos «proteína(s)» y «polipéptido(s)» se refieren a una macromolécula que comprende aminoácidos que están ligados entre sí por enlaces peptídicos.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término «fragmento» en el contexto de una secuencia de nucleótidos se refiere a la secuencia de nucleótidos que comprende una secuencia de ácido nucleico de al menos 5 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 10 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 15 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 20 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 25 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 40 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 50 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 60 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 70 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 80 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 90 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 100 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 125 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 150 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 175 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 200 bases de ácido nucleico contiguas, al menos 250 bases de ácido nucleico contiguas de la secuencia de nucleótidos del gen de interés, por ejemplo, IL-15, IL-15R α . El ácido nucleico puede ser ARN, ADN o una de sus variantes modificadas químicamente. En una realización, el fragmento es un fragmento de IL-15 o IL-15R α .

Según se utiliza en la presente, el término «fragmento» en el contexto de un fragmento de un agente proteínico (por ejemplo, una proteína o polipéptido) se refiere a un fragmento que está compuesto por 8 o más aminoácidos contiguos, 10 o más aminoácidos contiguos, 15 o más aminoácidos contiguos, 20 o más aminoácidos contiguos, 25 o más aminoácidos contiguos, 50 o más aminoácidos contiguos, 75 o más aminoácidos contiguos, 100 o más aminoácidos contiguos, 150 o más aminoácidos contiguos, 200 o más aminoácidos contiguos, de 10 a 150 aminoácidos contiguos, de 10 a 200 aminoácidos contiguos, de 10 a 250 aminoácidos contiguos, de 10 a 300 aminoácidos contiguos, de 50 a 100 aminoácidos contiguos, de 50 a 150 aminoácidos contiguos, de 50 a 200 aminoácidos contiguos, de 50 a 250 aminoácidos contiguos o de 50 a 300 aminoácidos contiguos de un agente proteínico, por ejemplo los polipéptidos de IL-15 e IL-15R α .

Tal como se utilizan en la presente, la expresión «en combinación» se refiere al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de la expresión «en combinación» no restringe el orden en el cual se administran las terapias a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes de), a la vez o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después de) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) a un sujeto con una enfermedad o un trastorno o un síntoma de estos.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «célula hospedadora» se refiere a cualquier tipo de célula, por ejemplo, una célula primaria o una célula de una línea celular. En algunas realizaciones, la expresión «célula hospedadora» se refiere a una célula transfectada con una molécula de ácido nucleico y a la progenie o potencial progenie de una célula de este tipo. La progenie de una célula de este tipo puede no ser idéntica a la célula progenitora transfectada con la molécula de ácido nucleico debido a mutaciones o influencias ambientales que se pueden producir en las generaciones sucesivas o la integración de la molécula de ácido nucleico en el genoma de la célula hospedadora.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «lactante humano prematuro» se refiere a un lactante humano nacido con menos de 37 semanas de edad gestacional.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «lactante humano» se refiere a un ser humano de recién nacido a 1 año de edad.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «niño humano» se refiere a un ser humano de 1 año a 18 años de edad.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «adulto humano» se refiere a un ser humano de 18 años de edad o mayor.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «anciano humano» se refiere a un ser humano de 65 años de edad o mayor.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «tratar», «que trata» y «tratamiento», en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto, se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de una terapia. Los ejemplos no limitantes de tales beneficios incluyen la disminución o inhibición de la evolución, diseminación y/o duración de una enfermedad o un trastorno, la disminución o mejora de la gravedad de una enfermedad o trastorno, la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno y/o la disminución de la duración de uno o más síntomas de una enfermedad o un trastorno, como resultado de la administración de una o más terapias.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «prevenir», «que previene» y «prevención», en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto, se refieren a la inhibición del inicio o la reparación de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «manejar», «que maneja» y «manejo», en el contexto de la administración de una terapia a un sujeto, se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de una terapia, que no dan como resultado la cura de una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, a un sujeto se le administran una o más terapias para «manejar» una enfermedad o trastorno de modo que se prevenga la evolución o empeoramiento de los síntomas asociados a una enfermedad o un trastorno.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones «se une inmunoespecíficamente» y «se une específicamente» en el contexto de anticuerpos se refieren a moléculas que se unen específicamente a un antígeno (por ejemplo, un epítipo o un complejo inmunitario) y no se unen específicamente a otra molécula. Una molécula que se une específicamente a un antígeno se puede unir a otros antígenos con una afinidad menor según se determina mediante, por ejemplo, inmunoensayos, BIAcore u otros ensayos conocidos en la técnica. En una realización, las moléculas que se unen a un antígeno no presentan reacción cruzada con otros antígenos.

5 Cuando se hace referencia a una dosis de un complejo IL-15/IL-15R α en la presente, la dosis está de acuerdo con la masa de IL-15 monocatenaria. El equivalente de IL-15 monocatenaria se calcula a partir de (i) la masa de un complejo de IL-15/IL-15R α mediante análisis de aminoácidos y (ii) la relación entre IL-15 e IL-15R α (por ejemplo, IL-15R α soluble) en el preparado específico según se determina experimentalmente mediante RP-HPLC o mediante análisis de aminoácidos.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 **Figuras 1A-B:** Secuencias de ácido nucleico y aminoácidos de IL-15 humana nativa. Se muestran la secuencia de ácido nucleico (FIG. 1A) (SEQ ID NO: 2) y la secuencia de aminoácidos (FIG. 1B) (SEQ ID NO: 1). Se indican la secuencia de aminoácidos y la secuencia de ácido nucleico del péptido señal largo (subrayadas) y de la forma madura (en cursiva).

15 **Figuras 2A-B:** Secuencias de ácido nucleico y aminoácidos de IL-15R α humano nativo de longitud completa. Se muestran la secuencia de ácido nucleico (FIG. 2A) (SEQ ID NO: 5) y la secuencia de aminoácidos (FIG. 2B) (SEQ ID NO: 3). Se indican la secuencia de aminoácidos y la secuencia de ácido nucleico del péptido señal (subrayadas) y de la forma madura (en cursiva).

20 **Figuras 3A-D:** Secuencias de ácido nucleico y aminoácidos de formas solubles de IL-15R α humano. Se muestran la secuencia de ácido nucleico (FIG. 3A) (SEQ ID NO: 6) y la secuencia de aminoácidos (FIG. 3B) (SEQ ID NO: 4) para un IL-15R α humano soluble truncado en el clon celular 2.66 en las Figs. 3A-B. Se muestran la secuencia de ácido nucleico (FIG. 3C) (SEQ ID NO: 46) y la secuencia de aminoácidos (FIG. 3D) (SEQ ID NO: 32) para un IL-15R α humano soluble nativo en las FIGS. 3C-D. Se indican las secuencias de aminoácidos y las secuencias de ácido nucleico del péptido señal (subrayadas) y la forma madura (en cursiva).

25 **Figura 4.** Niveles plasmáticos de IL-15 en 6 macacos que recibieron inyecciones de heterodímero de IL-15 en dosis con un aumento escalonado de 1 μ g/kg, 20 μ g/kg y 50 μ g/kg. Los 6 macacos recibieron 6 inyecciones s.c. de IL-15/IL-15R α con la dosis de 1 μ g/kg, 20 μ g/kg o 50 μ g/kg (los días 0, 2, 4, 7, 9 y 11). Grupo 1: 50 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α ; Grupo 2: 20 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α ; Grupo 3: 1 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α . Cuadrados: 50 μ g/kg; triángulos: 20 μ g/kg; círculos: 1 μ g/kg.

30 **Figura 5.** Aumento sobre el valor inicial de linfocitos NK y linfocitos T CD8 en sangre periférica en 6 macacos que recibieron inyecciones de heterodímero de IL-15 en dosis con un aumento escalonado de 1 μ g/kg, 20 μ g/kg y 50 μ g/kg. Grupo 1: 50 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α ; Grupo 2: 20 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α ; Grupo 3: 1 μ g/kg de IL-15/sIL-15R α . Cuadrados: 50 μ g/kg; triángulos: 20 μ g/kg; círculos: 1 μ g/kg.

35 **Figura 6.** Proliferación de linfocitos dependiente de la dosis en diferentes tejidos, incluidos ganglios linfáticos, hígado, PBMC (siglas en inglés de células mononucleares de sangre periférica) y bazo, tras la administración s.c. de heterodímero de IL-15. Cuadrados: 50 μ g/kg; triángulos: 20 μ g/kg; círculos: 1 μ g/kg.

40 **Figura 7.** Perfiles de linfocitos (linfocitos T, CD4+, CD8+) mediante citometría de flujo en el ganglio linfático tras la administración s.c. del heterodímero de IL-15 (hetIL-15). El tratamiento con hetIL-15 aumenta la frecuencia de linfocitos T CD8 en los ganglios linfáticos. hetIL-15 aumenta preferentemente los linfocitos con fenotipo de memoria, incluidos linfocitos T CD8+ efectoros (CD28⁺CD95⁺).

45 **Figura 8.** La proliferación de linfocitos T y la expresión de PD1 dentro de los ganglios linfáticos tras la administración s.c. de heterodímero de IL-15.

50 **Figura 9.** Perfil de albúmina sérica durante la administración s.c. del heterodímero de IL-15. Círculos: T138 (2-64 μ g/kg); cuadrados: P934 (5-80 μ g/kg); triángulos: P941 (5-120 μ g/kg).

55 **Figura 10.** Perfil de la relación de albúmina/globulina (Alb/Glob) sérica durante la administración s.c. de heterodímero de IL-15. Círculos: T138 (2-64 μ g/kg); cuadrados: P934 (5-80 μ g/kg); triángulos: P941 (5-120 μ g/kg).

60 **Figura 11.** Infiltración de linfocitos dentro de un tumor de macaco y expresión de PD1 tras la administración s.c. de heterodímero de IL-15. PBMC (izquierda): Análisis de linfocitos sanguíneos por citometría de flujo. TIL (derecha): Linfocitos infiltrantes de tumores antes (Pre, superior) y después (hetIL-15, inferior) de la administración s.c. del heterodímero.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 Formas de IL-15R α

En la presente se describe la forma soluble de origen natural de IL-15R α humano. También se describen en la presente derivados específicos de IL-15R α que son formas solubles, truncadas, de IL-15R α humano. Estos derivados específicos de IL-15R α y la forma soluble de origen natural de IL-15R α humano se basan, en parte, en la identificación del sitio de escisión proteolítica de IL-15R α humano. También se describen en la presente las formas solubles de IL-15R α que se caracterizan basándose en la glucosilación del IL-15R α .

La escisión proteolítica del IL-15R α humano unido a la membrana tiene lugar entre Gly170 e His171 IL-15R α humano (Chertova *et al.*, 2013, *Journal of Biological Chemistry* 288(25):18093-103). Por lo tanto, la escisión proteolítica de IL-15R α humano tiene lugar entre los residuos (es decir, Gly170 e His171) que se muestran en negrita y subrayados en la secuencia de aminoácidos proporcionada de la forma inmadura del IL-15R α humano nativo de longitud completa: MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIRDPALV HQRAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA

ATTAAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG HSDTTVAIST
STVLLCGLSA VLLACYLKLS RQTPPLASVE MEAMEALPVT WGTSSRDEDL ENCSHHL (SEQ ID NO: 3; FIG. 2B).

5 En consecuencia, en un aspecto, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una
forma soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano
termina en el sitio de la escisión proteolítica del IL-15R α humano nativo unido a la membrana. En particular, en la presente
se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano),
donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano termina con PQG (SEQ ID NO: 31), donde
10 G es Gly170. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo,
una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR
TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA
TNVAHWTTPS LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS
QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 32). En algunas
15 realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un
derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,
85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 32; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQG (SEQ ID
NO: 31). En otras realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una
forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPMSVE
20 HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV
TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA
KNWELTASAS HQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 33). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de
IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que es al
menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 33,
y, opcionalmente, donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble del derivado de IL-15R α termina con PQG (SEQ
25 ID NO: 31).

En otro aspecto, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α que son formas solubles, truncadas, de IL-15R α
humano de origen natural. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano
(por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble
30 de IL-15R α humano termina con PQGH (SEQ ID NO: 30), donde H es His171 de la SEQ ID NO:45. En realizaciones
particulares, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble
purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR TLGLPALLLL
LLLPPATRG ITCPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS
LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPKSPST
35 GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGH (SEQ ID NO: 34). En algunas realizaciones, en la
presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-
15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 34; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGH (SEQ ID NO: 30). En otras
realizaciones particulares, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma
40 soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPMSVE HADIWVKSYS
LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE
SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS
HQPPGVYPQGH (SEQ ID NO: 35). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por
ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%,
45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% i idéntico a la SEQ ID NO: 35; y (ii) tiene la
45 secuencia de aminoácidos de la forma soluble del derivado de IL-15R α que termina con PQGH (SEQ ID NO: 30).

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma
soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano
termina con PQGHS (SEQ ID NO: 29), donde S es Ser172 de la SEQ ID NO:45. En algunas realizaciones, en la presente
se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano)
que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPMSVE
HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTPS LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV
TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA
55 KNWELTASAS HQPPGVYPQGH (SEQ ID NO: 36). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado
de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al
menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 36;
y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHS (SEQ ID NO: 29). En otras realizaciones, en la presente se
proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que
60 tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA
TNVAHWTTPS LKCIKDPALV HQRPAAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAAIVPGS
QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGH (SEQ ID NO: 37). En algunas
realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un
derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 37; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHS (SEQ ID NO: 29).

5 En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano termina con PQGHSD (SEQ ID NO: 28), donde D es Asp173 de la SEQ ID NO:45. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV
10 TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSD (SEQ ID NO: 38). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 38; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSD (SEQ ID NO: 28). En otras realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSD (SEQ ID NO: 39). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 39; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSD (SEQ ID NO: 28).

25 En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano termina con PQGHSDT (SEQ ID NO: 27), donde T es Thr174 de la SEQ ID NO:45. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV
30 TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDT (SEQ ID NO: 40). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 40; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSDT (SEQ ID NO: 27). En otras realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDT (SEQ ID NO: 41). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma soluble y/o purificada de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 41; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSDT (SEQ ID NO: 27).

45 En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano), donde la secuencia de aminoácidos de la forma soluble de IL-15R α humano termina con PQGHSDTT (SEQ ID NO: 26), donde T es Thr175 de la SEQ ID NO:45. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: MAPRRARGCR TLGLPALLLL LLLRPPATRG ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV
50 TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTT (SEQ ID NO: 4). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 4; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSDTT (SEQ ID NO: 26). En otras realizaciones, en la presente se proporciona una forma soluble de IL-15R α humano (por ejemplo, una forma soluble purificada de IL-15R α humano) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: ITCPPPMSVE HADIWVKSYS LYSRERYICN SGFKRKAGTS SLTECVLNKA TNVAHWTTTPS LKCIRDPALV HQRPPAPPSTV TTAGVTPQPE SLSPSGKEPA ASSPSSNNTA ATTAIVPGS QLMPKSPST GTTEISSHES SHGTPSQTTA KNWELTASAS HQPPGVYPQGHSDTT (SEQ ID NO: 45). En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α (por ejemplo, una forma purificada y/o soluble de un derivado de IL-15R α), que es un polipéptido que: (i) es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntico a la SEQ ID NO: 45; y (ii) termina con la secuencia de aminoácidos PQGHSDTT (SEQ ID NO: 26).

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α de IL-15R α humano de origen natural, donde el derivado de IL-15R α es soluble y: (a) los últimos aminoácidos del extremo C-terminal del derivado de IL-15R α consisten en los residuos aminoacídicos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26), donde T está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos; (b) los últimos aminoácidos del extremo C-terminal del derivado de IL-15R α consisten en los residuos aminoacídicos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 27) donde T está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos; (c) los últimos aminoácidos del extremo C-terminal del derivado de IL-15R α consisten en los residuos aminoacídicos PQGHSDD (SEQ ID NO: 28), donde D está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos; (d) los últimos aminoácidos del extremo C-terminal del derivado de IL-15R α consisten en los residuos aminoacídicos PQGHS (SEQ ID NO: 29), donde S está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos; o (e) los últimos aminoácidos del extremo C-terminal del derivado de IL-15R α consisten en los residuos aminoacídicos PQGH (SEQ ID NO: 30), donde H está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos. En algunas realizaciones, las secuencias de aminoácidos de estos derivados de IL-15R α son al menos un 75%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% idénticas a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45. En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un derivado de IL-15R α de un IL-15R α humano de origen natural, donde el derivado de IL-15R α : (i) es soluble; (ii) comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97% o al menos un 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:45; y (iii) termina con la secuencia de aminoácidos PQG (SEQ ID NO: 31), donde G está en el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos del derivado de IL-15R α . En algunas realizaciones, estos derivados de IL-15R α se purifican.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α en los cuales el sitio de escisión para una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo ha sido mutado. En una realización, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α que comprenden una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones (por ejemplo, adiciones, deleciones o sustituciones; tales como deleciones o sustituciones de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho residuos de aminoácidos) en el sitio de escisión del dominio extracelular de IL-15R α de modo que se inhibe la escisión del IL-15R α por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo. Como se analizó antes, la escisión proteolítica de IL-15R α humano unido a la membrana tiene lugar entre Gly170 e His171 en IL-15R α humano. En una realización, estos residuos de aminoácidos o residuos de aminoácidos circundantes se mutan de modo que se inhibe la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde a IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) se muta de modo que se inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde a IL-15R α humano nativo. En algunas realizaciones, se introducen una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho sustituciones y/o deleciones de aminoácidos (tales como sustituciones y/o deleciones de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho residuos aminoacídicos) en la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) de IL-15R α humano de modo que se inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde IL-15R α humano nativo. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) es reemplazada con un sitio de escisión que es reconocido y escindido por una proteasa heteróloga. Los ejemplos no limitantes de tales sitios de escisión por proteasa heteróloga incluyen Arg-X-X-Arg (SEQ ID NO: que es reconocido y escindido por la proteasa furina; y A-B-Pro-Arg-X-Y (SEQ ID NO:8) (A y B son aminoácidos hidrófobos y X e Y son aminoácidos no ácidos) y Gly-Arg-Gly, que son reconocidos y escindidos por la proteasa trombina.

En otro aspecto, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α , donde los derivados de IL-15R α : (i) comprenden un sitio de escisión extracelular mutado que inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo, y (ii) carecen de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α , donde los derivados de IL-15R α comprenden: (i) una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones (por ejemplo, sustituciones y/o deleciones) en el sitio de escisión extracelular de IL-15R α de modo que la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo se inhibe, y (ii) la totalidad o un fragmento de un dominio transmembrana de una molécula heteróloga en lugar de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan derivados de IL-15R α , donde los derivados de IL-15R α comprenden: (i) una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones (por ejemplo, sustituciones y/o deleciones) en la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) de modo que la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo se inhibe, y (ii) la totalidad o un fragmento de un dominio transmembrana de una molécula heteróloga en lugar de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. De acuerdo con estas realizaciones, los derivados de IL-15R α pueden comprender o no la totalidad o un fragmento de la cola citoplasmática de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, la molécula heteróloga es CD4, CD8 o el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

En otro aspecto, en la presente se proporcionan formas glucosiladas de IL-15R α (por ejemplo, formas glucosiladas purificadas de IL-15R α), donde la glucosilación del IL-15R α representa al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50% o de un 20% a un 25%, de un 20% a un 30%, de un 25% a un 30%, de un 25% a un 35%, de un 30% a un 35%, de un 30% a un 40%, de un 35% a un 40%, de un 35% a un 45%, de un 40% a un 50%, de un 45% a un 50%, de un 20% a un 40% o de un 25% a un 50% de la masa (peso molecular) de IL-15R α según se evalúa mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. El porcentaje de la masa (peso molecular) de IL-15R α (por ejemplo, IL-15R α purificado) que representa la glucosilación de IL-15R α se puede determinar empleando, por ejemplo, sin carácter limitante, electroforesis en gel y densitometría cuantitativa de los

geles, y comparación de la masa promedio (peso molecular) de una forma glucosilada de IL-15R α (por ejemplo, una forma glucosilada purificada de IL-15R α) con la forma no glucosilada de IL-15R α (por ejemplo, una forma no glucosilada purificada de IL-15R α). En una realización, la masa promedio (peso molecular) de IL-15R α (por ejemplo, IL-15R α purificado) se puede determinar utilizando espectro MALDI-TOF MS en un Voyager De-Pro equipado con detector de masa alta CovalX Hm-1 utilizando ácido sinápico como matriz, y la masa de la forma glucosilada de IL-15R α (por ejemplo, forma glicosilada purificada de IL-15R α) se puede comparar con la masa de la forma no glucosilada de IL-15R α (por ejemplo, forma no glucosilada purificada de IL-15R α) para determinar el porcentaje de la masa que representa la glucosilación.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un IL-15R α glucosilado (por ejemplo, IL-15R α humano), donde la glucosilación representa al menos un 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o más de la masa (peso molecular) del IL-15R α . En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un IL-15R α glucosilado (por ejemplo, IL-15R α humano), donde la glucosilación representa de un 20% a un 25%, de un 20% a un 30%, de un 25% a un 30%, de un 25% a un 35%, de un 30% a un 35%, de un 30% a un 40%, de un 35% a un 40%, de un 35% a un 45%, de un 40% a un 50%, de un 45% a un 50%, de un 20% a un 40%, de un 25% a un 50%, de un 50% a un 75%, de un 75% a un 95% o de un 75% a un 100% de la masa (peso molecular) del IL-15R α . En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un IL-15R α glucosilado (por ejemplo, IL-15R α humano), donde la glicosilación representa aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 35%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 45%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 75%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90% o aproximadamente un 95% de la masa (peso molecular) del IL-15R α . En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado es un IL-15R α nativo (por ejemplo, un IL-15R α humano nativo). En otras realizaciones, el IL-15R α glucosilado es un derivado de IL-15R α (por ejemplo, un derivado de IL-15R α de IL-15R α humano de origen natural). En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado es un IL-15R α humano nativo soluble, tal como SEQ ID NO: 32 o 33. En otras realizaciones, el IL-15R α glucosilado es un derivado de IL-15R α que es una forma soluble de IL-15R α humano. En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, o 45. En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 3, 4, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, o 45. En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado está glucosilado en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o todos los sitios de glicosilación siguientes: (i) O-glucosilación en Thr5 de la secuencia de aminoácidos NWELTASASHQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 42) en el IL-15R α ; (ii) O-glucosilación en Ser7 de la secuencia de aminoácidos NWELTASASHQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 42) en el IL-15R α ; (iii) N-glucosilación en Ser 8 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVK (SEQ ID NO: 43) en el IL-15R α , o Ser 8 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; (iv) N-glucosilación en Ser 18 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; (v) N-glucosilación en Ser 20 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; (vi) N-glucosilación en Ser 23 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; y/o (vii) N-glucosilación en Ser 31 de la secuencia de aminoácidos ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α . En algunas realizaciones, el IL-15R α glucosilado se purifica o se aísla.

5.2 Agentes Terapéuticos

En la presente se proporcionan complejos que se unen a las subunidades $\beta\gamma$ del receptor de IL-15, inducen la transducción de señales de IL-15 (por ejemplo, la transducción de señales Jak/Stat) y mejoran la función inmunitaria mediada por IL-15, donde los complejos comprenden IL-15 ligada de manera covalente o no covalente al receptor alfa de interleucina-15 («IL-15R α ») («complejos de IL-15/IL-15R α » o «Agentes Terapéuticos»). El complejo de IL-15/IL-15R α es capaz de unirse al complejo receptor $\beta\gamma$.

Los complejos de IL-15/IL-15R α pueden estar compuestos por IL-15 nativa o un derivado de IL-15 e IL-15R α nativo o un derivado de IL-15R α . En algunas realizaciones, un complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa o un derivado de IL-15 y un IL-15R α descrito en la Sección 5.1, anteriormente. En una realización, un complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa o un derivado de IL-15 e IL-15R α con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, 41 o 45. En otra realización, un complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa o un derivado de IL-15 y una forma glucosilada de IL-15R α descrita en la Sección 5.1, anteriormente.

En una realización, un complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa o un derivado de IL-15R α e IL-15R α soluble nativo (por ejemplo, IL-15R α humano soluble nativo). En otra realización, un complejo de IL-15/IL-15R α comprende IL-15 nativa e IL-15R α soluble nativo. En otra realización, un complejo de IL-15/IL-15R α está compuesto por un derivado de IL-15 y un derivado de IL-15R α . En otra realización, un complejo de IL-15/IL-15R α está compuesto por IL-15 nativa y un derivado de IL-15R α . En una realización, el derivado de IL-15R α es una forma soluble de IL-15R α . En la Sección 5.1,

anteriormente, se describen ejemplos de formas solubles de IL-15R α . En una realización, la forma soluble de IL-15R α carece del dominio transmembrana de IL-15R α nativo, y opcionalmente, del dominio intracelular de IL-15R α nativo. En otra realización, el derivado de IL-15R α es el dominio extracelular de IL-15R α nativo o un fragmento de este. En algunas realizaciones, el derivado de IL-15R α es un fragmento del dominio extracelular que comprende el dominio sushi o exón 2 de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, el derivado de IL-15R α comprende un fragmento del dominio extracelular que comprende el dominio sushi o exón 2 de IL-15R α nativo y al menos un aminoácido que está codificado por el exón 3. En ciertas realizaciones, el derivado de IL-15R α comprende un fragmento del dominio extracelular que comprende el dominio sushi o exón 2 de IL-15R α nativo y una región bisagra de IL-15R α o un fragmento de esta. En algunas realizaciones, el IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19 o 20. En algunas realizaciones, el IL-15R α comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, 41 o 45. En algunas realizaciones, el IL-15R α es el IL-15R α humano soluble nativo.

En otra realización, el derivado de IL-15R α comprende una mutación en el sitio de escisión del dominio extracelular que inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo. Como se analizó en la Sección 5.1, anteriormente, se ha identificado el sitio de escisión extracelular de IL-15R α nativo. En una realización, el sitio de escisión del dominio extracelular de IL-15R α es reemplazado con un sitio de escisión que es reconocido y escindido por una proteasa heteróloga conocida. Los ejemplos no limitantes de tales sitios de escisión de proteasa heteróloga incluyen Arg-X-X-Arg (SEQ ID NO: 7), que es reconocido y escindido por la proteasa furina; y A-B-Pro-Arg-X-Y (SEQ ID NO: 8) (A y B son aminoácidos hidrófobos y X e Y son aminoácidos no ácidos) y Gly-Arg-Gly, que son reconocidos y escindidos por la proteasa trombina.

En una realización, el IL-15R α está codificado por una secuencia de ácido nucleico optimizada para potenciar la expresión de IL-15R α , por ejemplo, utilizando métodos como los descritos en la solicitud provisional de EE. UU. n.º 60/812 566, presentada el 9 de junio de 2006; las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n.ºs WO 2007/084342 y WO 2010/020047; y las patentes de EE. UU. n.ºs 5 965 726; 6 174 666; 6 291 664; 6 414 132; y 6 794 498. En otra realización, la IL-15 está codificada por una secuencia de ácido nucleico optimizada para potenciar la expresión de IL-15, por ejemplo, utilizando métodos como los descritos en las solicitudes provisionales de EE. UU. n.ºs 60/812 566, presentada el 9 de junio de 2006 y 60/758 819, presentada el 13 de enero de 2006, y las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n.ºs WO 2007/084342 y WO 2010/020047; y las patentes de EE. UU. n.ºs 5 965 726; 6 174 666; 6 291 664; 6 414 132; y 6 794 498.

Además de IL-15 e IL-15R α , los complejos de IL-15/IL-15R α pueden comprender una molécula heteróloga. En algunas realizaciones, la molécula heteróloga es un antígeno asociado con una enfermedad que se intenta prevenir, tratar y/o manejar (por ejemplo, un antígeno viral, un antígeno bacteriano, un antígeno parasitario o un antígeno canceroso). Los ejemplos no limitantes de tales antígenos incluyen antígenos del flavivirus, Virus del Nilo Occidental (VNO) incluidas proteínas estructurales, por ejemplo, C, M y E, y proteínas no estructurales, por ejemplo, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5; antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) gp41, gp120, gp160, Nef, Gag, y Rev, Tat, Vif, Vpr, Vpx o vpx; hemaglutinina del virus de la influenza; glucoproteína G del virus respiratorio sincicial humano; proteína del núcleo, proteína de matriz u otra proteína del virus del dengue; hemaglutinina del virus del sarampión; glucoproteína gB del tipo 2 del virus del herpes simple; VP1 del poliovirus I (Emini *et al.*, 1983, *Nature* 304:699); una glucoproteína de la envoltura del VIH I; antígeno superficial de la hepatitis B; toxina diftérica; epítipo 24M de estreptococos; fimbrias gonocócicas, g50 del virus de la pseudorrabia (gpD); virus de la pseudorrabia II (gpB); virus de la pseudorrabia gIII (gpC); glucoproteína H del virus de la pseudorrabia; glucoproteína E del virus de la pseudorrabia; glucoproteína 195 de la gastroenteritis transmisible; proteína de la matriz de la gastroenteritis transmisible; glucoproteína 38 del rotavirus porcino; proteína de la cápside del parvovirus porcino; antígeno protector de *Serpulina hydodysenteriae*; glucoproteína 55 de la diarrea viral bovina; hemaglutinina-neuraminidasa del virus de la enfermedad de Newcastle; hemaglutinina de la gripe porcina; neuraminidasa de la gripe porcina; antígenos del virus de la fiebre aftosa; antígenos del virus del cólera porcino; antígenos del virus de la influenza porcina; antígenos del virus de la peste porcina africana; *Mycoplasma hyopneumoniae*; antígenos del virus de la rinotraqueítis bovina infecciosa (por ejemplo, la glucoproteína E o glucoproteína G del virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina); antígenos del virus de la laringotraqueítis infecciosa (por ejemplo, la glucoproteína G o la glucoproteína I del virus de la laringotraqueítis infecciosa); una glucoproteína del virus La Crosse; antígenos del virus de la diarrea neonatal del ternero; virus de la encefalomiелitis equina venezolana; virus punta toro; virus de la leucemia murina; virus de tumor mamario de ratón; proteína del núcleo del virus de la hepatitis B y/o antígeno superficial del virus de la hepatitis B o un fragmento o derivado de estos (véanse, por ejemplo, la publicación de patente de GB n.º 2034323A publicada el 4 de junio de 1980; Ganem y Varmus, 1987, *Ann. Rev. Biochem.* 56:651-693; Tiollais *et al.*, 1985, *Nature* 317:489-495); antígeno del virus de la influenza equina o del virus del herpes equino (por ejemplo, neuraminidasa del tipo A/Alaska 91 del virus de la influenza equina, neuraminidasa del tipo A/Miami 63 del virus de la influenza equina; neuraminidasa del tipo A/Kentucky 81 del virus de la influenza equina; glucoproteína B del virus del tipo 1 del herpes equino; glucoproteína D del tipo 1 del virus del herpes equino); antígeno del virus respiratorio sincicial bovino o virus de la parainfluenza bovina (por ejemplo, proteína de unión del virus respiratorio sincicial bovino (VRSB G); proteína de fusión del virus respiratorio sincicial bovino (VRSB F); proteína de la nucleocápside del virus respiratorio sincicial bovino (VRSB N); proteína de fusión del tipo 3 del virus de la parainfluenza bovina; hemaglutinina neuraminidasa del tipo 3 del virus de la parainfluenza bovina); glucoproteína 48 o glucoproteína 53 del virus de la diarrea viral bovina.

Otros ejemplos no limitantes de antígenos incluyen el antígeno KS 1/4 de pan-carcinoma, antígeno del carcinoma de ovario (CA125), fosfatasa ácida prostática, antígeno específico de próstata, antígeno p97 asociado a melanoma, antígeno gp75 de melanoma, antígeno de melanoma de peso molecular elevado (HMW-MAA), antígeno de membrana específico de próstata, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno de mucina epitelial polimórfica, antígeno de glóbulos de grasa de leche humana, antígenos asociados al tumor colorrectal tales como: CEA, TAG-72, CO17-1A; GICA 19-9, CTA-1 y LEA, antígeno-38.13 de linfoma de Burkitt, CD19, antígeno de linfoma B humano CD20, CD33, antígenos específicos de melanoma tales como gangliósido GD2, gangliósido GD3, gangliósido GM2, gangliósido GM3, antígeno de la superficie celular de tipo trasplante específico del tumor (TSTA) tal como los antígenos tumorales inducidos por virus, incluidos el antígeno T de los virus tumorales de ADN y los antígenos de la envoltura de los virus tumorales de ARN, antígeno oncofetal alfa-fetoproteína tal como el CEA de colon, antígeno oncofetal del tumor de vejiga, antígeno de diferenciación tal como el antígeno de carcinoma humano de pulmón L6, L20, antígenos de fibrosarcoma, antígeno Gp37 de linfocitos T de leucemia humana, neogluco proteína, esfingolípidos, antígeno del cáncer de mama como EGFR (siglas en inglés de receptor del factor de crecimiento epidérmico), antígeno HER2 (p185HER2), receptor EphA2, mucina epitelial polimórfica (PEM), antígeno APO-1 de linfocito humano maligno, antígeno de diferenciación tal como el antígeno I detectado en los eritrocitos fetales y endodermo primario, I(Ma) detectado en los adenocarcinomas gástricos, M18 y M39 detectado en el epitelio de mama, SSEA-1 detectado en células mieloides, VEP8, VEP9, Myl, VIM-D5 y D156-22 detectados en cáncer colorrectal, TRA-1-85 (grupo sanguíneo H), C14 detectado en adenocarcinoma de colon, F3 detectado en adenocarcinoma de pulmón, AH6 detectado en cáncer gástrico, hapteno Y, Ley detectado en células de carcinoma embrionario, TL5 (grupo sanguíneo A), receptor de EGF, serie E1 (grupo sanguíneo B) detectado en cáncer pancreático, FC10.2 detectado en células de carcinoma embrionario, adenocarcinoma gástrico, CO-514 (grupo sanguíneo Lea) detectado en adenocarcinoma, NS-10 encontrado en adenocarcinomas, CO-43 (grupo sanguíneo Leb), G49, 19.9 detectado en cáncer de colon, mucinas de cáncer gástrico, T5A7 detectado en células mieloides, R24 detectado en melanoma, 4.2, GD3, D1.1, OFA-1, GM2, OFA-2, GD2, M1:22:25:8 detectados en células de carcinoma embrionario y SSEA-3, SSEA-4 detectados en embriones en la etapa de 4-8 células.

En otras realizaciones, la molécula heteróloga es un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno asociado con una enfermedad que se intenta prevenir, tratar y/o manejar (por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno viral, un antígeno bacteriano, un antígeno parasitario o un antígeno canceroso). Los ejemplos no limitantes de tales anticuerpos incluyen anticuerpo anti-CD34, anticuerpo anti-CD56, anticuerpo anti-CD8, anticuerpo anti-CD22, anticuerpo anti-CD20, anticuerpo anti-CD19, anticuerpo anti-CD3, anticuerpo anti-EGFR, anticuerpo anti-HER2, anticuerpo anti-CD34, anticuerpo anti-ckit, anticuerpo anti-flt3, anticuerpo anti-hemaglutinina, anticuerpo anti-gp41, anticuerpo anti-gp120 y anticuerpo anti-glucoproteína gB de VHS-II. En otras realizaciones, el anticuerpo se une de manera inespecífica a uno de los antígenos indicados anteriormente. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une de manera específica a un antígeno celular (por ejemplo, un receptor o un antígeno de la superficie celular) expresado por una célula a la que se desea tener como diana. Por ejemplo, el complejo de IL-15/IL-15R α puede tener como diana las células progenitoras de CD34+ con un anticuerpo anti-CD34 para inducir el desarrollo de tales células en linfocitos NK CD56+. El complejo de IL-15/IL-15R α puede tener como diana los linfocitos NK CD56+ con un anticuerpo anti-CD56 para inducir la proliferación de tales linfocitos.

En algunas realizaciones, la molécula heteróloga aumenta la estabilidad de la proteína. Los ejemplos no limitantes de tales moléculas incluyen el polietilenglicol (PEG), el dominio Fc de una inmunoglobulina IgG o un fragmento de este, o la albúmina que aumentan la semivida de IL-15 o IL-15R α *in vivo*. En algunas realizaciones, IL-15R α se conjuga/fusiona con el dominio Fc de una inmunoglobulina (por ejemplo, una IgG1) o un fragmento de este. En una realización, la proteína de fusión IL-15R α Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 o 22. En otra realización, la proteína de fusión IL-15R α Fc es la proteína de fusión IL-15R α /Fc descrita en Han *et al.*, 2011, *Cytokine* 56: 804-810, patente de EE. UU. n.º 8 507 222 o patente de EE. UU. n.º 8 124 084. En algunas realizaciones, la molécula heteróloga no es un dominio Fc de una inmunoglobulina ni de un fragmento de este.

En aquellos complejos de IL-15/IL-15R α que comprenden una molécula heteróloga, la molécula heteróloga se puede conjugar con IL-15 y/o IL-15R α . En una realización, la molécula heteróloga se conjuga con IL-15R α . En otra realización, la molécula heteróloga se conjuga con IL-15.

Los componentes de un complejo de IL-15/IL-15R α se pueden fusionar directamente, utilizando enlaces no covalentes o enlaces covalentes (por ejemplo, combinando secuencias de aminoácidos a través de enlaces peptídicos), y/o se pueden combinar utilizando uno o más conectores. En una realización, IL-15 e IL-15R α se fusionan directamente entre sí utilizando enlaces no covalentes o enlaces covalentes (por ejemplo, combinando secuencias de aminoácidos a través de enlaces peptídicos), y/o se pueden combinar utilizando uno o más conectores. En algunas realizaciones, un polipéptido que comprende IL-15 e IL-15R α fusionados directamente entre sí utilizando enlaces no covalentes o enlaces covalentes es funcional (por ejemplo, capaz de unirse de manera específica al complejo de IL-15R $\beta\gamma$ e inducir la transducción de señales mediada por IL-15 y/o la función inmunitaria mediada por IL-15). Los conectores adecuados para preparar los complejos de IL-15/IL-15R α comprenden péptidos, grupos alquilo, grupos alquilo sustituidos químicamente, polímeros o cualquier otra sustancia química unida de manera covalente o no covalente capaz de unir dos o más componentes. Los conectores poliméricos comprenden cualesquiera polímeros conocidos en la técnica incluido el polietilenglicol («PEG»). En algunas realizaciones, el conector es un péptido que tiene una longitud de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20 o más aminoácidos. En una realización, el conector es lo suficientemente largo para preservar la capacidad de IL-15 para unirse a IL-15R α . En otras realizaciones, el conector es lo suficientemente largo para preservar la capacidad del complejo de IL-15/IL-15R α para unirse al complejo receptor $\beta\gamma$ y actuar como un agonista para mediar la transducción de señales de IL-15. En una realización, el complejo de IL-15/IL-15R α es una proteína de fusión, tal como RLI e ILR, divulgadas en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2009/0238791 y Mortier *et al.*, 2006, *J. Biol. Chem.* 281(3):1612-9.

En algunas realizaciones, los complejos de IL-15/IL-15R α se acoplan previamente antes de su uso en los métodos descritos en la presente (por ejemplo, antes de poner en contacto las células con los complejos de IL-15/IL-15R α o antes de administrar los complejos de IL-15/IL-15R α a un sujeto). En otras realizaciones, los complejos de IL-15/IL-15R α no se acoplan previamente antes de su uso en los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra combinado con una composición de vacuna para potenciar la respuesta inmunitaria provocada por la administración de la composición de vacuna a un sujeto. En una realización, un Agente Terapéutico que comprende IL-15 e IL-15R α fusionados entre sí directamente se administra combinado con una composición de vacuna para potenciar una respuesta inmunitaria provocada por la administración de la composición de vacuna a un sujeto.

En una realización, un Agente Terapéutico mejora o induce la función inmunitaria en un sujeto en al menos un 99%, al menos un 95%, al menos un 90%, al menos un 85%, al menos un 80%, al menos un 75%, al menos un 70%, al menos un 60%, al menos un 50%, al menos un 45%, al menos un 40%, al menos un 35%, al menos un 30%, al menos un 25%, al menos un 20% o al menos un 10% con respecto a la función inmunitaria en un sujeto al que no se le administró el Agente Terapéutico, utilizando ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISPOT, ELISA y ensayos de proliferación celular. En una realización, la función inmunitaria es la liberación de citocinas (por ejemplo, interferón-gamma, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12 o el factor de crecimiento transformante (TGF)-beta). En una realización, la función inmunitaria mediada por IL-15 es la proliferación de linfocitos NK, que se puede analizar, por ejemplo, mediante citometría de flujo para detectar el número de células que expresan marcadores de linfocitos NK (por ejemplo, CD56). En otra realización, la función inmunitaria mediada por IL-15 es la producción de anticuerpos, que se puede analizar, por ejemplo, mediante ELISA. En algunas realizaciones, la función inmunitaria mediada por IL-15 es una función efectora, que se puede analizar, por ejemplo, mediante un ensayo de citotoxicidad u otros ensayos muy conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, los ejemplos de la función inmunitaria potenciada por el Agente Terapéutico incluyen la proliferación/expansión de linfocitos (por ejemplo, aumento del número de linfocitos), inhibición de la apoptosis de los linfocitos, activación de las células dendríticas (o células presentadoras de antígeno) y presentación de antígenos. En algunas realizaciones, una función inmunitaria potenciada por el Agente Terapéutico es la proliferación/expansión en el número o la activación de linfocitos T CD4⁺ (por ejemplo, linfocitos T cooperadores Th1 y Th2), linfocitos T CD8⁺ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T alfa/beta, y linfocitos T gamma/delta), linfocitos B (por ejemplo, linfocitos plasmáticos), linfocitos T de memoria, linfocitos B de memoria, células dendríticas (inmaduras o maduras), células presentadoras de antígeno, macrófagos, mastocitos, linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT), linfocitos T residentes en tumores, linfocitos T CD122⁺ o linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK). En una realización, el Agente Terapéutico potencia la proliferación/expansión o número de progenitores de linfocitos. En algunas realizaciones, un Agente Terapéutico aumenta el número de linfocitos T CD4⁺ (por ejemplo, linfocitos T cooperadores Th1 y Th2), linfocitos T CD8⁺ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T alfa/beta y linfocitos T gamma/delta), linfocitos B (por ejemplo, linfocitos plasmáticos), linfocitos T de memoria, linfocitos B de memoria, células dendríticas (inmaduras o maduras), células presentadoras de antígeno, macrófagos, mastocitos, linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT), linfocitos T residentes en tumores, linfocitos T CD122⁺ o linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK) en aproximadamente 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces o más con respecto a un control negativo (por ejemplo, el número de células respectivas sin tratar, sin cultivar o sin poner en contacto con el Agente Terapéutico).

5.3 Expresión de IL-15 e IL-15R α

5.3.1 Ácidos nucleicos

En la presente se proporcionan ácidos nucleicos que codifican IL-15 e IL-15R α . Los ácidos nucleicos codifican IL-15 e IL-15R α que son capaces de unirse de manera covalente o no covalente entre sí para formar los complejos de IL-15/IL-15R α descritos en la Sección 5.2, anteriormente. Tales complejos de IL-15/IL-15R α se pueden unir al complejo receptor $\beta\gamma$, e inducir la transducción de señales mediada por IL-15.

Las secuencias de ácido nucleico que codifican IL-15 nativa son muy conocidas en la técnica y están descritas, para consultar una revisión, véase, Fehniger y Caligiuri, *Blood*, 2001, 97:14-32. Por ejemplo, las secuencias de ácido nucleico que codifican IL-15 nativa se pueden consultar fácilmente en publicaciones y bases de datos de acceso público, por ejemplo, el sitio web de información del Centro Nacional de Biotecnología en ncbi.nlm.nih.gov. Las secuencias de ácido nucleico que codifican IL-15R α nativo están descritas, por ejemplo, véase la publicación internacional n.º WO 95/30695, y también se pueden consultar fácilmente en publicaciones y bases de datos de acceso público, por ejemplo, el sitio web de información del Centro Nacional de Biotecnología en ncbi.nlm.nih.gov. Se pueden utilizar técnicas de clonación muy

conocidas en la técnica para generar ácidos nucleicos que codifiquen IL-15 e IL-15R α . Véanse, por ejemplo, Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (1995); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2a ed.), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); Birren *et al.*, *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, volúmenes 1 a 4, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1997-1999).

5 En una realización, en la presente se proporcionan ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de IL-15 e IL-15R α descritos en la presente. En una realización, en la presente se proporcionan ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de IL-15R α descrito en las Secciones 5.1 o 5.2, anteriormente. En otra realización, en la presente se proporcionan ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de IL-15R α que comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3, 4, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 45. En otra realización, en la presente se proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de IL-15R α , donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO: 5 o 6. En otra realización, en este documento se proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido IL-15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o los residuos aminoacídicos 49 a 162 de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, en la presente se proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de IL-15, donde la secuencia de ácido nucleico comprende la SEQ ID NO:2

En otra realización, los ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α están optimizados, por ejemplo mediante optimización de codones/ARN, reemplazo con secuencias señal heterólogas y eliminación de elementos de inestabilidad de ARNm. Los métodos para generar ácidos nucleicos optimizados que codifican IL-15 e IL-15R α para la expresión introduciendo cambios de codones y/o eliminando regiones inhibitoras en el ARNm se pueden llevar a cabo adaptando los métodos de optimización descritos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. N.ºs 5 965 726; 6 174 666; 6 291 664; 6 414 132; y 6 794 498, para IL-15 e IL-15R α . Véanse también la solicitud provisional de EE. UU. N.ºs 60/812 566, presentada el 9 de junio de 2006, y 60/758 819, presentada el 13 de enero de 2007, y la publicación de solicitud de patente internacional n.ºs WO 2007/084342 y WO 2010/020047. Por ejemplo, se pueden mutar posibles sitios de corte y empalme y elementos de inestabilidad (por ejemplo, elementos ricos en A/T o A/U) dentro del ARN de IL-15 e IL-15R α sin alterar los aminoácidos codificados por las secuencias de ácido nucleico, para aumentar la estabilidad del ARN para la expresión. Las alteraciones utilizan la degeneración del código genético, por ejemplo, utilizando un codón alternativo para un aminoácido idéntico. En algunas realizaciones, puede ser deseable alterar uno o más codones para codificar una mutación conservadora, por ejemplo, un aminoácido similar con estructura química, propiedades y/o función similares a las del aminoácido original. Tales métodos pueden aumentar la expresión de las proteínas IL-15 y/o IL-15R α en al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, o 100 veces o más con respecto a la expresión de las proteínas IL-15 y/o IL-15R α codificadas por secuencias de ácido nucleico nativas.

Además, la secuencia del péptido señal nativo de IL-15 y/o IL-15R α puede ser reemplazada por un péptido señal heterólogo, por ejemplo, un péptido señal de GM-CSF humano, activador del plasminógeno tisular (tPA), preprolactina, hormona del crecimiento o una proteína de inmunoglobulina (por ejemplo, IgE). En una realización, el péptido señal de IL-15 es reemplazado por la secuencia señal de tPA. En otras realizaciones, el péptido señal de IL-15 es reemplazado por el péptido señal de GM-CSF humano. Tales alternancias pueden aumentar la expresión de las proteínas/polipéptidos de IL-15 y/o IL-15R α en al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, o 100 veces o más con respecto a la expresión de las proteínas IL-15 y/o IL-15R α con el respectivo péptido señal nativo, según se mide/detecta mediante una técnica conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, ELISA.

En algunas realizaciones, una secuencia de nucleótidos optimizada que codifica IL-15 o IL-15R α se hibrida con la secuencia de nucleótidos que codifica IL-15 o IL-15R α nativos, respectivamente. En algunas realizaciones, una secuencia de nucleótidos optimizada que codifica IL-15 o IL-15R α se hibrida en condiciones de rigurosidad alta con una secuencia de nucleótidos que codifica IL-15 o IL-15R α nativos, respectivamente, o un fragmento de estos. En una realización, una secuencia de nucleótidos optimizada que codifica IL-15 o IL-15R α se hibrida en condiciones de rigurosidad de hibridación alta, intermedia o baja con una secuencia de nucleótidos que codifica IL-15 o IL-15R α nativos, respectivamente, o un fragmento de estos. Se ha descrito información con respecto a las condiciones de hibridación (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2005/0048549 (por ejemplo, los párrafos 72-73).

También se proporcionan en la presente ácidos nucleicos que codifican IL-15, IL-15R α y una molécula heteróloga en una forma que permite que IL-15 se una de manera covalente o no covalente al IL-15R α para formar complejos de IL-15/IL-15R α . En algunas realizaciones, la molécula heteróloga es un antígeno asociado con una enfermedad que se intenta prevenir, tratar y/o manejar. Los ejemplos no limitantes de tales antígenos incluyen los mencionados anteriormente en la Sección 5.2. En otras realizaciones, la molécula heteróloga es un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno asociado con una enfermedad que se intenta prevenir, tratar y/o manejar. Los ejemplos no limitantes de tales anticuerpos incluyen los mencionados anteriormente en la Sección 5.2 y los conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une específicamente a un antígeno de la superficie celular (por ejemplo, un receptor) expresado por una célula a la que se desea tener como diana. En algunas realizaciones, la molécula heteróloga aumenta la estabilidad de la proteína. Los ejemplos no limitantes de tales moléculas incluyen el polietilenglicol (PEG), el dominio Fc de una

inmunoglobulina IgG o un fragmento de este, o la albúmina que aumentan la semivida de IL-15 o IL-15R α *in vivo*. En ciertas realizaciones, la molécula heteróloga no es un dominio Fc de una inmunoglobulina ni de un fragmento de este.

5 En aquellos complejos de IL-15/IL-15R α que comprenden una molécula heteróloga, la molécula heteróloga se puede conjugar con IL-15 y/o IL-15R α . En una realización, la molécula heteróloga se conjuga con IL-15R α . En otra realización, la molécula heteróloga se conjuga con IL-15.

10 En algunas realizaciones, IL-15 e IL-15R α están codificados por un constructo de ácido nucleico (por ejemplo, un constructo bicistrónico). En algunas realizaciones, IL-15 e IL-15R α están codificados por un constructo de ácido nucleico que comprende un único marco de lectura abierto (ORF, por sus siglas en inglés) de IL-15 e IL-15R α . En algunas realizaciones, IL-15 o IL-15R α codificados por un constructo de ácido nucleico se pueden conjugar con un ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga, tal como un antígeno o un anticuerpo de interés. En otras realizaciones, IL-15 e IL-15R α están codificados por dos constructos de ácido nucleico, donde un primer constructo de ácido nucleico codifica IL-15 y un segundo constructo de ácido nucleico codifica IL-15R α . La IL-15 codificada por el primer constructo de ácido nucleico se puede conjugar con un ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga, tal como un antígeno o un anticuerpo de interés. Como alternativa, o además, el IL-15R α codificado por el segundo constructo de ácido nucleico se pueden conjugar con un ácido nucleico que codifica una molécula heteróloga, tal como un antígeno o un anticuerpo de interés.

20 **5.3.2 Constructos y células**

Los ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α se pueden insertar en constructos de ácido nucleico para la expresión en células de mamíferos, bacterias, levaduras y virus. IL-15 e IL-15R α se pueden expresar de manera recombinante a partir del mismo constructo de ácido nucleico (por ejemplo, utilizando un constructo de ácido nucleico bicistrónico) o a partir de diferentes constructos de ácido nucleico (por ejemplo, utilizando constructos de ácido nucleico monocistrónicos). En una realización, IL-15 e IL-15R α se pueden expresar de manera recombinante a partir de un único constructo de ácido nucleico que comprende un único marco de lectura abierto (ORF) de IL-15 e IL-15R α . En una realización, un constructo descrito en la presente comprende secuencias de ácido nucleico que codifican IL-15 e IL-15R α . En una realización, un constructo descrito en la presente comprende secuencias de ácido nucleico que codifican IL-15R α .

30 Los constructos de ácido nucleico pueden comprender uno o más elementos reguladores transcripcionales ligados operablemente a la secuencia codificante de IL-15 y/o IL-15R α . Los elementos reguladores transcripcionales están generalmente en posición 5' respecto a la secuencia codificante y dirigen la transcripción de los ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α . En algunas realizaciones, uno o más de los elementos reguladores transcripcionales que se detectan en la naturaleza para regular la transcripción del gen de IL-15 nativa y/o de IL-15R α nativo se utilizan para controlar la transcripción. En otras realizaciones, uno o más elementos reguladores transcripcionales que son heterólogos respecto al gen de IL-15 nativa y/o de IL-15R α nativo se utilizan para controlar la transcripción. Se puede utilizar cualquier elemento o elementos reguladores transcripcionales conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos no limitantes de los tipos de elemento o elementos reguladores transcripcionales incluyen un promotor constitutivo, un promotor específico del tejido y un promotor inducible. En una realización, la transcripción es controlada, al menos en parte, por uno o más elementos reguladores transcripcionales de mamífero (en algunas realizaciones, humanos). En una realización, la transcripción es controlada, al menos en parte, por un promotor fuerte, por ejemplo, CMV.

45 Los ejemplos específicos de promotores que se pueden utilizar para controlar la transcripción incluyen, sin carácter limitante, la región promotora temprana de SV40 (Bernoist y Chambon, 1981, *Nature* 290:304-310), el promotor contenido en la repetición terminal larga 3' del virus del sarcoma de Rous (Yamamoto *et al.*, 1980, *Cell* 22:787-797), el promotor de la timidina-cinasa del herpes (Wagner *et al.*, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:1441-1445), las secuencias reguladoras del gen de la metalotioneína (Brinster *et al.*, 1982, *Nature* 296:39-42); adenovirus (ADV), citomegalovirus (CMV), virus del papiloma bovino (VPB), promotor B19p6 del parvovirus, los vectores de expresión procariotas tales como el promotor de la beta-lactamasa (Villa-Kamaroff *et al.*, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75:3727-3731), o el promotor tac (DeBoer *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:21-25); véase también «Useful proteins from recombinant bacteria» en *Scientific American*, 1980, 242:74-94; vectores de expresión en plantas que comprenden la región promotora de la nopalina sintasa (Herrera-Estrella *et al.*, *Nature* 303:209-213) o el promotor de ARN 35S del virus del mosaico de la coliflor (Gardner, *et al.*, 1981, *Nucl. Acids Res.* 9:2871), y el promotor de la enzima fotosintética ribulosa bifosfato carboxilasa (Herrera-Estrella *et al.*, 1984, *Nature* 310:115-120); elementos promotores de levaduras u otros hongos tales como el promotor Gal 4, el promotor de ADC (alcohol-deshidrogenasa), el promotor de PGK (fosfoglicerol-cinasa), el promotor de la fosfatasa alcalina, y las siguientes regiones de control transcripcional en animales, que presentan especificidad tisular y han sido utilizadas en animales transgénicos: región de control del gen de la elastasa I, que es activa en células acinares pancreáticas (Swift *et al.*, 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitz *et al.*, 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515); la región de control del gen de la insulina que es activa en células beta pancreáticas (Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122), la región de control del gen de la inmunoglobulina que es activa en células linfoides (Grosschedl *et al.*, 1984, *Cell* 38:647-658; Adames *et al.*, 1985, *Nature* 318:533-538; Alexander *et al.*, 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7:1436-1444), la región de control del virus del tumor mamario en ratones que es activa en células testiculares, de mama, linfoides y mastocitos (Leder *et al.*, 1986, *Cell* 45:485-495), la región de control del gen de la

albúmina que es activa en el hígado (Pinkert *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1:268-276), la región de control del gen de la alfa-fetoproteína que es activa en el hígado (Krumlauf *et al.*, 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:1639-1648; Hammer *et al.*, 1987, *Science* 235:53-58; la región de control del gen de la alfa 1-antitripsina que es activa en el hígado (Kelsey *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171), la región de control del gen de la beta-globina que es activa en células mieloides (Mogram *et al.*, 1985, *Nature* 315:338-340; Kollias *et al.*, 1986, *Cell* 46:89-94; la región de control del gen de la proteína básica de mielina que es activa en oligodendrocitos del cerebro (Readhead *et al.*, 1987, *Cell* 48:703-712); la región de control del gen de la cadena ligera de miosina-2 que es activa en el músculo esquelético (Sani, 1985, *Nature* 314:283-286), y la región de control del gen de la hormona liberadora de gonadotropina que es activa en el hipotálamo (Mason *et al.*, 1986, *Science* 234:1372-1378). En otros aspectos, se puede utilizar un promotor inducible.

Los constructos de ácido nucleico también pueden comprender uno o más elementos reguladores transcripcionales ligados operablemente a la secuencia codificante de IL-15 y/o IL-15R α . Los elementos reguladores postranscripcionales pueden estar en posición 5' y/o 3' con respecto a la secuencia codificante y dirigir la regulación postranscripcional de la traducción de los transcritos de ARN que codifican IL-15 y/o IL-15R α .

En otro aspecto, el constructo de ácido nucleico puede ser un vector que tiene como diana un gen que reemplaza una región reguladora existente en el gen con una secuencia reguladora aislada de un gen diferente o una secuencia reguladora novedosa como se describe por ejemplo, en las publicaciones internacionales n.ºs WO 94/12650 y WO 01/68882. En algunas realizaciones, una célula hospedadora se puede ser manipular para aumentar la producción de IL-15 y/o IL-15R α endógenos mediante, por ejemplo, la alteración de la región reguladora de los genes de IL-15 y/o IL-15R α endógenos.

El constructo de ácido nucleico elegido dependerá de diversos factores, incluidos, sin carácter limitante, la fuerza de los elementos reguladores transcripcionales y la célula hospedadora que se va a utilizar para expresar IL-15 y/o IL-15R α . Los constructos de ácido nucleico pueden ser un plásmido, fagémido, cósmido, vector viral, fago, cromosoma artificial y similares. En un aspecto, los vectores pueden ser episómicos o vectores que no se integran de manera homóloga, los cuales pueden ser introducidos en las células hospedadoras apropiadas por cualquier medio adecuado (transformación, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, microinyección directa, etc.) para transformarlos.

Los constructos de ácido nucleico pueden ser un plásmido o un vector de integración estable para la expresión transitoria o estable de IL-15 y/o IL-15R α en células hospedadoras. Para la expresión estable, el vector puede mediar en la integración cromosómica en un sitio diana o en un sitio cromosómico aleatorio. Los ejemplos no limitantes de sistemas de célula hospedadora-vector que se pueden utilizar para expresar IL-15 y/o IL-15R α incluyen sistemas de células de mamífero infectadas con virus (por ejemplo, virus de la variolovacuna, adenovirus, retrovirus, lentivirus, etc.); sistema de células de insecto infectadas con virus (por ejemplo, baculovirus); microorganismos tales como levaduras que contienen vectores de levadura, o bacterias transformadas con bacteriófagos, ADN, ADN plasmídico o ADN cósmico; líneas celulares estables generadas por transformación utilizando un marcador seleccionable. En algunas realizaciones, los constructos de ácido nucleico incluyen un gen marcador seleccionable incluidos, sin carácter limitante, neo, gpt, dhfr, ada, pac, hyg, CAD e hisD.

Los constructos de ácido nucleico pueden ser monocistrónicos o multicistrónicos. Un constructo de ácido nucleico multicistrónico puede codificar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más, o en el intervalo de 2-5, 5-10 o 10-20, genes/secuencias de nucleótidos. Por ejemplo, un constructo de ácido nucleico bicistrónico puede comprender, en el siguiente orden, un promotor, un primer gen (por ejemplo, IL-15) y un segundo gen (por ejemplo, IL-15R α). En uno constructo de ácido nucleico de este tipo, la transcripción de ambos genes está impulsada por el promotor, mientras que la traducción del ARNm del primer gen es mediante un mecanismo de barrido dependiente de la caperuza y la traducción del ARNm del segundo gen es mediante un mecanismo independiente de la caperuza, por ejemplo, mediante un IRES.

Las técnicas para poner en práctica estos aspectos emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología molecular, microbiología y manipulación y producción de ADN recombinante, que un experto en la materia lleva a cabo habitualmente. Véanse, por ejemplo, Sambrook, 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, segunda edición; *DNA Cloning*, volúmenes I y II (Glover, Ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (Gait, Ed. 1984); *Nucleic Acid Hybridization* (Hames y Higgins, Eds. 1984); *Transcription and Translation* (Hames y Higgins, Eds. 1984); *Animal Cell Culture* (Freshney, Ed. 1986); *Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, 1986); *Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning* (1984); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (Miller y Calos, Eds. 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); *Methods in Enzymology*, volúmenes 154 y 155 (Wu y Grossman, y Wu, Eds., respectivamente), (Mayer y Walker, Eds., 1987); *Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology* (Academic Press, Londres, Scopes, 1987), *Expression of Proteins in Mammalian Cells Using Vaccinia Viral Vectors in Current Protocols in Molecular Biology*, volumen 2 (Ausubel *et al.*, Eds., 1991).

El constructo o constructos de ácido nucleico que comprenden ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α se pueden administrar *in vivo* a un mamífero o transfectar en células primarias o inmortalizadas en cultivo. El constructo o los constructos de ácido nucleico de este tipo se pueden utilizar para mejorar la función mediada por IL-15 y/o para prevenir,

tratar y/o manejar una enfermedad en la cual la mejora de la función mediada por IL-15 es beneficiosa, tales como las enfermedades descritas en las Secciones 5.6 a 5.8, más adelante. Los constructos de ácido nucleico que comprenden ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α se pueden utilizar para generar células que expresan IL-15 y/o IL-15R α . En algunas realizaciones, las células son células primarias (por ejemplo, células tumorales aisladas de un paciente). En otras realizaciones, las células son líneas celulares de mamífero.

Las células hospedadoras elegidas para la expresión de ácidos nucleicos dependerán del uso previsto para esas células. Al seleccionar las células hospedadoras se pueden considerar factores tales como si una célula se glucosila de manera similar a las células que expresan de manera endógena, por ejemplo, IL-15 y/o IL-15R α .

Los ejemplos no limitantes de células hospedadoras que se pueden utilizar para expresar la célula o células codificadas por los constructos de ácido nucleico en la presente incluyen células de mamíferos, células bacterianas, células de levadura, células primarias, células inmortalizadas, células vegetales y células de insectos. En una realización, las células hospedadoras son una línea celular de mamífero. Los ejemplos de líneas celulares de mamífero incluyen, sin carácter limitante, células COS, CHO, HeLa, NIH3T3, HepG2, MCF7, HEK 293, HEK 293T, RD, PC12, hibridomas, prelinfocitos B, 293, 293H, K562, SkBr3, BT474, A204, M07Sb, TF β 1, Raji, Jurkat, MOLT-4, CTLL-2, MC-IXC, SK-N-MC, SK-N-MC, SK-N-DZ, SH-SY5Y, C127, N0 y BE(2)-C. En una realización, la línea celular de mamífero utilizada para expresar la proteína o proteínas codificadas por los constructos de ácido nucleico de la presente es una línea de células HEK293. Otras líneas celulares de mamíferos disponibles como hospedadoras para la expresión son conocidas en el área e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas disponibles en American Type Culture Collection (ATCC). En otra realización, las células hospedadoras son líneas celulares inmortalizadas derivadas de un sujeto. En otra realización, las células hospedadoras son células primarias o secundarias de un sujeto. En una realización, las células hospedadoras son células cancerosas. En otra realización, las células hospedadoras son células irradiadas. En una realización, las células hospedadoras son líneas celulares de mamífero irradiadas o células primarias de un sujeto. En otra realización, las células hospedadoras son células epiteliales o células endoteliales. En otra realización, las células hospedadoras son células fetales/embrionarias. En algunas realizaciones, las células hospedadoras son células progenitoras. En algunas realizaciones, las células hospedadoras son linfocitos (por ejemplo, linfocitos T y linfocitos B). En otra realización, las células hospedadoras son células madre. En otra realización más, las células hospedadoras modificadas para expresar los constructos de ácido nucleico descritos en la presente son de un adulto.

En algunas realizaciones, en la presente se utilizan células aisladas. En una realización, las células aisladas están exentas en al menos un 80%, 90%, 95% o 98% de un tipo celular diferente según se mide mediante una técnica conocida por un experto en la técnica, tal como citometría de flujo. En otras palabras, al menos un 80%, 90%, 95% o 98% de las células aisladas son del mismo tipo.

En una realización, con los constructos de ácido nucleico que codifican IL-15 o IL-15R α se pueden cotransfectar o transfectar células hospedadoras idénticas o células hospedadoras diferentes. Opcionalmente, con un constructo de ácido nucleico que comprende ácidos nucleicos que codifican un gen marcador seleccionable también se puede transfectar células idénticas para seleccionar las células transfectadas. Si los constructos de ácido nucleico que comprenden ácidos nucleicos que codifican IL-15 e IL-15R α se transfectan en células diferentes, IL-15 e IL-15R α expresados por las células diferentes se pueden aislar y poner en contacto entre sí en condiciones adecuadas para formar los complejos de IL-15/IL-15R α descritos en la Sección 5.2, anteriormente. Se puede utilizar cualquier técnica conocida por un experto en la técnica para transfectar o introducir células hospedadoras con ácidos nucleicos, incluidas, por ejemplo, transformación, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, microinyección directa e infección con virus, incluidos, pero sin carácter limitante, adenovirus, lentivirus y retrovirus.

Para la producción a largo plazo y de alto rendimiento de un recombinante de los polipéptidos IL-15 e IL-15R α se pueden generar líneas celulares estables. Por ejemplo, las líneas celulares se pueden transformar utilizando constructos de ácido nucleico descritos en la presente, los cuales pueden contener un gen marcador seleccionable en el mismo constructo de ácido nucleico o en uno diferente. El gen marcador seleccionable se puede introducir en la misma célula por cotransfección. Después de la introducción del vector, se permite el cultivo de las células durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de cambiarlas a un medio selectivo para permitir el cultivo y la recuperación de las células que expresan con éxito los ácidos nucleicos introducidos. Los clones resistentes de las células transformadas de manera estable se pueden hacer proliferar utilizando técnicas de cultivo celular muy conocidas en la técnica que sean apropiadas para el tipo de célula. En una realización, la línea celular ha sido adaptada para su cultivo en un medio exento de suero. En una realización, la línea celular ha sido adaptada para su cultivo en un medio exento de suero en matraces con agitación. En una realización, la línea celular ha sido adaptada para su cultivo en matraces de mezcla o giratorios. En algunas realizaciones, la línea celular se cultiva en suspensión. En algunas realizaciones, la línea celular no es adherente o ha sido adaptada para su cultivo como células no adherentes. En algunas realizaciones, la línea celular ha sido adaptada para su cultivo en condiciones con poco calcio. En algunas realizaciones, la línea celular se cultiva o se adapta para su cultivo en un medio con poco suero.

En una realización, un método de producción de alto rendimiento de un polipéptido recombinante de la presente invención es mediante el uso de la amplificación de la dihidrofolato-reductasa (DHFR) en células CHO deficientes en DHFR,

mediante el uso de niveles cada vez mayores de metotrexato como se describe en la patente de EE. UU. n.º 4 889 803. El polipéptido obtenido a partir de tales células puede estar en forma glucosilada.

5 En una realización, se produce una célula hospedadora que expresa de manera recombinante IL-15 e IL-15R α utilizando las técnicas descritas en la presente. En algunas realizaciones, se transfecta de manera estable una célula hospedadora con un primer constructo que codifica IL-15 (por ejemplo, IL-15 nativa) e IL-15R α (por ejemplo, IL-15R α nativo), y un segundo constructo que codifica IL-15R α . En una realización, la célula hospedadora es la célula HEK293.

10 En una realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α que está glucosilado (N- u O-glucosilado) en ciertos residuos de aminoácidos. En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α (por ejemplo, un polipéptido de IL-15R α humano) que está glucosilado, donde la glucosilación del polipéptido de IL-15R α representa al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50% o de un 20% a un 25%, de un 20% a un 30%, de un 25% a un 30%, de un 25% a un 35%, de un 30% a un 35%, de un 30% a un 40%, de un 35% a un 40%,
15 de un 35% a un 45%, de un 40% a un 50%, de un 45% a un 50%, de un 20% a un 40% o de un 25% a un 50% de la masa (peso molecular) del polipéptido de IL-15R α . En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α humano que está glucosilado en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o todos los siguientes sitios de glucosilación: (i) O-glucosilación en Thr5 de la secuencia de aminoácidos NWELTASASHQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 42 en el IL-15R α); (ii) O-glucosilación en Ser7 de la secuencia de aminoácidos NWELTASASHQPPGVYPQG (SEQ ID NO: 42) en el IL-15R α ; (iii) N-glucosilación en Ser 8 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVK (SEQ ID NO: 43) en el IL-15R α , o Ser 8 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; (iv) N-glucosilación en Ser 18 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; (v) N-glucosilación en Ser 20 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS (SEQ ID NO: 44)
20 en el IL-15R α ; (vi) N-glucosilación en Ser 23 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α ; y/o (vii) N-glucosilación en Ser 31 de la secuencia de aminoácidos ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNS (SEQ ID NO: 44) en el IL-15R α .

30 En una realización, las líneas celulares se manipulan para que expresen tanto IL-15 como IL-15R α soluble, y el heterodímero estable purificado de IL-15 e IL-15R α soluble, que se puede usar *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, se puede administrar a un ser humano. En algunas realizaciones, las líneas celulares se manipulan para que expresen tanto IL-15 humana nativa como IL-15R α humano nativo, y el heterodímero estable de IL-15 humana nativa e IL-15R α humano nativo soluble que se forma se puede purificar, y este heterodímero purificado se puede utilizar para su administración a un ser humano. En una realización, la estabilidad de IL-15 aumenta cuando es producida a partir de líneas celulares que
35 expresan de manera recombinante tanto IL-15 como IL-15R α .

En una realización, la célula hospedadora expresa de manera recombinante IL-15 e IL-15R α de longitud completa. En otra realización, la célula hospedadora expresa de manera recombinante IL-15 y la forma soluble de IL-15R α . En otra realización, la célula hospedadora expresa de manera recombinante IL-15 y una forma unida a membrana de IL-15R α que no es escindida de la superficie de la célula y permanece asociada a la célula. En algunas realizaciones, la célula hospedadora que expresa de manera recombinante IL-15 y/o IL-15R α (de longitud completa o forma soluble) también expresa de manera recombinante otro polipéptido (por ejemplo, una citocina o un fragmento de esta).

45 En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α descrito en la presente (véanse, por ejemplo, la Sección 5.1 y/o Sección 5.2, anteriormente). En una realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, 4, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 45. En otra realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α glucosilado descrito en la presente (véase, por ejemplo, la Sección 5.1, anteriormente). En algunas realizaciones, una célula hospedadora de este tipo expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15 además de un polipéptido de IL-15R α .

50 En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α descrito en la presente (véanse, por ejemplo, la Sección 5.1 y/o la Sección 5.2, anteriormente) e IL-15 (por ejemplo, la IL-15 descrita en la Sección 3.1, anteriormente). En una realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, 4, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 45, e IL-15 (por ejemplo, la IL-15 descrita en la Sección 3.1, anteriormente). En otra realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α glucosilado descrito en la presente (véase, por ejemplo, la Sección 5.1, anteriormente) e IL-15 (por ejemplo, la IL-15 descrita en la Sección 3.1, anteriormente).

60 En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un polipéptido de IL-15R α en el cual el sitio de escisión para una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo ha sido mutado. En una realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α que comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones en el sitio de escisión del dominio extracelular de IL-15R α de modo que se inhibe la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde a IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, una célula

hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α en el cual la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) se muta de modo que se inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde a IL-15R α humano nativo. En algunas realizaciones, se introducen una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho sustituciones y/o deleciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) de IL-15R α humano de modo que se inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde IL-15R α humano nativo. En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α en el cual la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) es reemplazada con un sitio de escisión que es reconocido y escindido por una proteasa heteróloga. Los ejemplos no limitantes de tales sitios de escisión por proteasa heteróloga incluyen Arg-X-X-Arg (SEQ ID NO: que es reconocido y escindido por la proteasa furina; y A-B-Pro-Arg-X-Y (SEQ ID NO:8) (A y B son aminoácidos hidrófobos y X e Y son aminoácidos no ácidos) y Gly-Arg-Gly, que son reconocidos y escindidos por la proteasa trombina.

En otra realización, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α , donde el derivado de IL-15R α : (i) comprende un sitio de escisión extracelular mutado que inhibe la escisión por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo, y (ii) carece de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α , donde el derivado de IL-15R α comprende: (i) una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones (por ejemplo, sustituciones y/o deleciones) en el sitio de escisión extracelular de IL-15R α de modo que se inhibe la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo, y (ii) la totalidad o un fragmento de un dominio transmembrana de una molécula heteróloga en lugar de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, una célula hospedadora expresa de manera recombinante un derivado de IL-15R α , donde el derivado de IL-15R α comprende: (i) una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho mutaciones (por ejemplo, sustituciones y/o deleciones) en la secuencia de aminoácidos PQGHSDDT (SEQ ID NO: 26) de modo que la escisión de IL-15R α por una proteasa endógena que escinde IL-15R α nativo se inhibe, y (ii) la totalidad o un fragmento de un dominio transmembrana de una molécula heteróloga en lugar de la totalidad o de un fragmento del dominio transmembrana de IL-15R α nativo. De acuerdo con estas realizaciones, los derivados de IL-15R α pueden comprender o no la totalidad o un fragmento de la cola citoplasmática de IL-15R α nativo. En algunas realizaciones, la molécula heteróloga es CD4, CD8 o CMH.

Los ácidos nucleicos que codifican IL-15 y/o IL-15R α se pueden utilizar para generar células de mamífero que expresen de manera recombinante IL-15 e IL-15R α en cantidades elevadas para el aislamiento y la purificación de IL-15 y IL-15R α , preferentemente la IL-15 y el IL-15R α se asocian como complejos. En una realización, cantidades elevadas de complejos de IL-15/IL-15R α se refieren a cantidades de complejos de IL-15/IL-15R α expresados por células que son al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces o más de 20 veces mayores que las cantidades de complejos de IL-15/IL-15R α expresados de manera endógena por células de control (por ejemplo, células que no se han genomanipulado para expresar de manera recombinante IL-15, IL-15R α , o tanto IL-15 como IL-15R α , o células que contienen un vector vacío). En algunas realizaciones, una célula hospedadora descrita en la presente expresa aproximadamente de 0,1 pg a 25 pg, de 0,1 pg a 20 pg, de 0,1 pg a 15 pg, de 0,1 pg a 10 pg, de 0,1 pg a 5 pg, de 0,1 pg a 2 pg, de 2 pg a 10 pg, o de 5 a 20 pg de IL-15 según se mide mediante una técnica conocida por un experto en la técnica (por ejemplo, un ELISA). En algunas realizaciones, una célula hospedadora descrita en la presente expresa aproximadamente de 0,1 a 0,25 pg al día, de 0,25 a 0,5 pg al día, de 0,5 a 1 pg al día, de 1 a 2 pg al día, de 2 a 5 pg al día, o de 5 a 10 pg de IL-15 según se mide mediante una técnica conocida por un experto en la técnica (por ejemplo, un ELISA). En algunas realizaciones, una población de células hospedadoras que expresa de manera recombinante IL-15 e IL-15R α , expresa de 200 ng/millón de células al día a 20 000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 15 000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 10 000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 5000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 2000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 1000 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 600 ng/millón de células al día, de 200 ng/millón de células al día a 500 ng/millón de células al día, de 300 ng/millón de células al día a 600 ng/millón de células al día de IL-15. En algunas realizaciones, una población de células hospedadoras que expresa de manera recombinante IL-15 e IL-15R α , expresa aproximadamente 200 ng/millón de células al día, aproximadamente 300 ng/millón de células al día, aproximadamente 400 ng/millón de células al día, aproximadamente 500 ng/millón de células al día, aproximadamente 600 ng/millón de células al día, aproximadamente 700 ng/millón de células al día, aproximadamente 800 ng/millón de células al día, aproximadamente 900 ng/millón de células al día, aproximadamente 1000 ng/millón de células al día, aproximadamente 1500 ng/millón de células al día, aproximadamente 2000 ng/millón de células al día, aproximadamente 5000 ng/millón de células al día, aproximadamente 10 000 ng/millón de células al día, aproximadamente 15 000 ng/millón de células por día o aproximadamente 20 000 ng/millón de células al día de IL-15. En una realización, el IL-15R α es la forma soluble de IL-15R α . En una realización, el IL-15R α es la forma soluble de IL-15R α asociada con IL-15 en un heterodímero estable, que aumenta el rendimiento y simplifica la producción y purificación del heterodímero bioactivo de la citocina IL-15/IL-15R α soluble.

IL-15 e IL-15R α recombinantes se pueden purificar utilizando métodos de producción y purificación de proteínas recombinantes muy conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la publicación internacional n.º WO 07/070488. En resumen, el polipéptido se puede producir intracelularmente, en el espacio periplásmico, o secretar directamente en el medio. El lisado de células o sobrenadante que contiene el polipéptido se puede purificar utilizando, por ejemplo, cromatografía con hidroxapatita, electroforesis en gel, diálisis y cromatografía por afinidad. También están disponibles otras técnicas para la purificación de proteínas tales como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico,

precipitación en etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina SEPHAROSE™ (sustancia para filtración en gel; Pharmacia Inc., Piscataway, Nueva Jersey) cromatografía en una resina de intercambio aniónico o catiónico (tal como una columna de ácido poliaspártico), cromatoenfoco, SDS-PAGE y precipitación con sulfato de amonio.

5 En algunas realizaciones, IL-15 e IL-15R α son sintetizados o expresados de manera recombinante por células diferentes y posteriormente aislados y combinados para formar un complejo de IL-15/IL-15R α , *in vitro*, antes de la administración a un sujeto. En otras realizaciones, IL-15 e IL-15R α son sintetizados o expresados de manera recombinante por células diferentes y posteriormente aislados y administrados simultáneamente a un sujeto como un complejo de IL-15/IL-15R α , *in situ* o *in vivo*. En otras realizaciones más, IL-15 e IL-15R α son sintetizados o expresados juntos por la misma célula y se aísla el complejo de IL-15/IL-15R α .

5.4 Composiciones

15 En la presente se proporcionan composiciones que contienen un IL-15R α descrito en la presente, por ejemplo, un IL-15R α soluble, tal como el descrito en la Sección 5.1, anteriormente. También se proporcionan en la presente composiciones que contienen los Agentes Terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones de principio activo útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas (por ejemplo, composiciones impuras o no estériles) y composiciones farmacéuticas (es decir, composiciones que son adecuadas para la administración a un sujeto o paciente) que se pueden utilizar en la preparación de formas farmacéuticas unitarias. Las composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) comprenden la cantidad eficaz de un Agente Terapéutico o una combinación de Agentes Terapéuticos y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) comprenden una cantidad eficaz de uno o más Agentes Terapéuticos y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente antineoplásico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un adyuvante. Se proporcionan ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos más adelante.

30 En una realización, la expresión «farmacéuticamente aceptable» significa aprobada por un organismo regulador del gobierno federal o estatal o indicada en la farmacopea de EE. UU. u otras farmacopeas reconocidas en general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término «portador» se refiere a un diluyente, un adyuvante (por ejemplo, el adyuvante de Freund (completo e incompleto) o, más preferentemente, el adyuvante MF59C.1 comercializado por Chiron, Emeryville, CA), excipiente o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Tales portadores farmacéuticos, puede ser líquidos estériles tales como agua y aceite, incluidos los de origen animal, vegetal, sintético o del petróleo, tales como el aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. 35 En una realización, el agua es un portador cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de cualquier manera convencional utilizando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, un Agente Terapéutico administrado a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente se administra como una composición farmacéutica.

50 Por lo general, los componentes de las composiciones farmacéuticas comprenden Agentes Terapéuticos suministrados por separado o mezclados entre sí en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado exento de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o una bolsita que indique la cantidad de principio activo. Cuando el Agente Terapéutico se debe administrar por infusión, se puede dispensar con un frasco de infusión que contenga agua o solución salina (por ejemplo, PBS) estéril, de calidad farmacéutica. Cuando el Agente Terapéutico se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de solución salina o agua para inyección estéril, de modo que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

55 En algunas realizaciones, los Agentes Terapéuticos se pueden formular para la administración por cualquier método conocido por un experto en la técnica, incluida, sin carácter limitante, la administración parenteral (por ejemplo, subcutánea e intravenosa o intramuscular) e intratumoral. En una realización, los Agentes Terapéuticos se formulan para la administración parenteral local o sistémica. En una realización, los Agentes Terapéuticos se formulan para la administración subcutánea o intravenosa. En una realización, los Agentes Terapéuticos se formulan en una solución farmacéuticamente compatible.

Los Agentes Terapéuticos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, por

ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo (es decir, Agente Terapéutico) puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua exenta de pirógenos estéril, antes de su uso.

5.5 Regímenes de aumento escalonado de la dosis para usos profilácticos y terapéuticos

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para mejorar la función inmunitaria mediada por IL-15, que comprenden administrar a los sujetos agentes que induzcan la transducción de señales de IL-15 y mejoren la función inmunitaria mediada por IL-15 en un régimen de aumento escalonado de la dosis. Más específicamente, en la presente se proporcionan métodos para mejorar la función inmunitaria mediada por IL-15, que comprenden administrar a los sujetos en un régimen de aumento escalonado de la dosis complejos que se unen a las subunidades $\beta\gamma$ del receptor de IL-15 e inducen la transducción de señales de IL-15 y mejoran la función inmunitaria mediada por IL-15, donde los complejos comprenden IL-15 unida de manera covalente o no covalente al receptor alfa de la interleucina-15 («IL-15R α ») (denominados en la presente «complejos de IL-15/IL-15R α 2» o «Agentes Terapéuticos»). Dado que la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, el tratamiento y/o el manejo de ciertos trastornos, tales como linfopenia, cáncer y enfermedades infecciosas, en la presente se proporcionan métodos para la prevención, el tratamiento y/o el manejo de tales trastornos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita complejos de IL-15/IL-15R α en un régimen de aumento escalonado de la dosis. Además, en la presente se proporcionan métodos para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita complejos de IL-15/IL-15R α en un régimen de aumento escalonado de la dosis.

En una realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α a un sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto para conseguir una relación eficaz entre IL-15 y el número de células linfocíticas. En una realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto para conseguir una relación eficaz entre IL-15 y el número de células linfocíticas. En otra realización específica, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto para conseguir una relación eficaz entre IL-15 y el número de células linfocíticas. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En una realización, la dosis baja inicial está en el intervalo de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En una realización, la dosis baja inicial está en el intervalo de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial está en el intervalo de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En una realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 5, de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, o 6 veces superior que la dosis anterior, o de 1,2 a 2, de 2 a 3, de 2 a 4, de 1 a 5, de 2 a 6, de 3 a 4, de 3 a 6, o de 4 a 6 veces mayor que la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es un 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, o 200% superior que la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) niveles de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto; (iv) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (v) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (vi) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea)

del sujeto; (vii) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (viii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC, por sus siglas en inglés) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC, por sus siglas en inglés), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm³) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, el método comprende además (c) administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg, 0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 11 μ g/kg, 12 μ g/kg, 13 μ g/kg, 14 μ g/kg, 15 μ g/kg, 16 μ g/kg, 17 μ g/kg, 18 μ g/kg, 19 μ g/kg, 20 μ g/kg, 21 μ g/kg, 22 μ g/kg, 23 μ g/kg, 24 μ g/kg, 25 μ g/kg, 26 μ g/kg, 27 μ g/kg, 28 μ g/kg, 29 μ g/kg, 30 μ g/kg, 31 μ g/kg, 32 μ g/kg, 33 μ g/kg, 34 μ g/kg, 35 μ g/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 10 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 30 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 35 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 50 μ g/kg, de 40 μ g/kg a 45 μ g/kg o de 40 a 50 μ g/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) está dentro de los límites normales o es inferior a los límites normales. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar una linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas

a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) está dentro de los límites normales o es inferior a los límites normales. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) está dentro de los límites normales o es inferior a los límites normales. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En una realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y 1 $\mu\text{g/kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y 0,5 $\mu\text{g/kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de 0,1 $\mu\text{g/kg}$, 0,2 $\mu\text{g/kg}$, 0,3 $\mu\text{g/kg}$, 0,4 $\mu\text{g/kg}$, 0,5 $\mu\text{g/kg}$, 0,6 $\mu\text{g/kg}$, 0,7 $\mu\text{g/kg}$, 0,8 $\mu\text{g/kg}$, 0,9 $\mu\text{g/kg}$ o 1 $\mu\text{g/kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, o 6 veces superior que la dosis anterior, o de 1,2 a 2, de 2 a 3, de 2 a 4, de 1 a 5, de 2 a 6, de 3 a 4, de 3 a 6, o de 4 a 6 veces mayor que la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es un 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195%, o 200% superior que la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) niveles de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto; (iv) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (v) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (vi) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vii) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (viii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm^3), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL , 55 pg/mL , 60 pg/mL , 65 pg/mL , 70 pg/mL , 75 pg/mL , 80 pg/mL , 85 pg/mL , 90 pg/mL , 95 pg/mL , o 100 pg/mL . En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL , de 60 pg/mL a 75 pg/mL , de 75 pg/mL a 85 pg/mL , de 75 pg/mL a 100 pg/mL , de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL . En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm^3) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, el método comprende además (c) administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL , de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL , de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL , de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL , de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL , de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL , de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL , de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL , o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL , de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra sanguínea del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos

o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 16 µg/kg, 17 µg/kg, 18 µg/kg, 19 µg/kg, 20 µg/kg, 21 µg/kg, 22 µg/kg, 23 µg/kg, 24 µg/kg, 25 µg/kg, 26 µg/kg, 27 µg/kg, 28 µg/kg, 29 µg/kg, 30 µg/kg, 31 µg/kg, 32 µg/kg, 33 µg/kg, 34 µg/kg, 35 µg/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg a 5 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 10 µg/kg, de 2 µg/kg a 5 µg/kg, de 2 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 15 µg/kg, de 10 µg/kg a 15 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 35 µg/kg, de 30 µg/kg a 35 µg/kg, de 35 µg/kg a 40 µg/kg, de 20 µg/kg a 40 µg/kg, de 25 µg/kg a 50 µg/kg, de 40 µg/kg a 45 µg/kg o de 40 a 50 µg/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα) es de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL, o superior a niveles normales pero inferior a 10 pg/mL, inferior a 15 pg/mL, inferior a 20 pg/mL, inferior a 25 pg/mL, inferior a 30 pg/mL, inferior a 35 pg/mL, inferior a 40 pg/mL, inferior a 45 pg/mL o inferior a 50 pg/mL. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα) es de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL, o superior a niveles normales pero inferior a 10 pg/mL, inferior a 15 pg/mL, inferior a 20 pg/mL, inferior a 25 pg/mL, inferior a 30 pg/mL, inferior a 35 pg/mL, inferior a 40 pg/mL, inferior a 45 pg/mL o inferior a 50 pg/mL. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende (a) administrar al menos una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto; y (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15Rα al sujeto, si la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα) es de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL, o superior a niveles normales pero inferior a 10 pg/mL, inferior a 15 pg/mL, inferior a 20 pg/mL, inferior a 25 pg/mL, inferior a 30 pg/mL, inferior a 35 pg/mL, inferior a 40 pg/mL, inferior a 45 pg/mL o inferior a 50 pg/mL. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En una realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 µg/kg y 1 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial está entre 0,1 µg/kg y 0,5 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En otra realización, la dosis baja inicial es de 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,3 µg/kg, 0,4 µg/kg, 0,5 µg/kg, 0,6 µg/kg, 0,7 µg/kg, 0,8 µg/kg, 0,9 µg/kg o 1 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de

2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, o 6 veces superior que la dosis anterior, o de 1,2 a 2, de 2 a 3, de 2 a 4, de 1 a 5, de 2 a 6, de 3 a 4, de 3 a 6, o de 4 a 6 veces mayor que la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis sucesiva superior es un 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 155%, 160%, 165%, 170%, 175%, 180%, 185%, 190%, 195% o 200% superior a la dosis anterior. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) niveles de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto; (iv) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (v) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (vi) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vii) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (viii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm³) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, el método comprende además (c) administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra sanguínea del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 16 µg/kg, 17 µg/kg, 18 µg/kg, 19 µg/kg, 20 µg/kg, 21 µg/kg, 22 µg/kg, 23 µg/kg, 24 µg/kg, 25 µg/kg, 26 µg/kg, 27 µg/kg, 28 µg/kg, 29 µg/kg, 30 µg/kg, 31 µg/kg, 32 µg/kg, 33 µg/kg, 34 µg/kg, 35 µg/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg a 5 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 10 µg/kg, de 2 µg/kg a 5 µg/kg, de 2 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 15 µg/kg, de 10 µg/kg a 15 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 35 µg/kg, de 30 µg/kg a 35 µg/kg, de 35 µg/kg a 40 µg/kg, de 20 µg/kg a 40 µg/kg, de 25 µg/kg a 50 µg/kg, de 40 µg/kg a 45 µg/kg o de 40 a 50 µg/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de dosis con un aumento escalonado que comienza con una dosis baja inicial de entre 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ según se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria, y donde se aumenta secuencialmente de manera escalonada la dosis de dos a tres veces respecto a la dosis anterior, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de dosis con un aumento escalonado que comienza con una dosis baja inicial de entre 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ según se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria, y donde se aumenta secuencialmente de manera escalonada la dosis de dos a tres veces respecto a la dosis anterior, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de dosis con un aumento escalonado que comienza con una dosis baja inicial de entre 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ según se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria, y donde se aumenta secuencialmente de manera escalonada la dosis de dos a tres veces respecto a la dosis anterior, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En otra realización, la dosis baja inicial es de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm^3), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm^3) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza

niveles mínimos de una IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra sanguínea del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes:

(i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 16 µg/kg, 17 µg/kg, 18 µg/kg, 19 µg/kg, 20 µg/kg, 21 µg/kg, 22 µg/kg, 23 µg/kg, 24 µg/kg, 25 µg/kg, 26 µg/kg, 27 µg/kg, 28 µg/kg, 29 µg/kg, 30 µg/kg, 31 µg/kg, 32 µg/kg, 33 µg/kg, 34 µg/kg, 35 µg/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg a 5 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 10 µg/kg, de 2 µg/kg a 5 µg/kg, de 2 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 15 µg/kg, de 10 µg/kg a 15 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 35 µg/kg, de 30 µg/kg a 35 µg/kg, de 35 µg/kg a 40 µg/kg, de 20 µg/kg a 40 µg/kg, de 25 µg/kg a 50 µg/kg, de 40 µg/kg a 45 µg/kg o de 40 a 50 µg/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,5 µg/kg; (ii) 1 µg/kg; (iv) 2 µg/kg; (v) 4 µg/kg; (v) 8 µg/kg; y (vi) 16 µg/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,5 µg/kg; (ii) 1 µg/kg; (iv) 2 µg/kg; (v) 4 µg/kg; (v) 8 µg/kg; y (vi) 16 µg/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,5 µg/kg; (ii) 1 µg/kg; (iv) 2 µg/kg; (v) 4 µg/kg; (v) 8 µg/kg; y (vi) 16 µg/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra plasmática obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm³) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 5 a 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg, 0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 11 μ g/kg, 12 μ g/kg, 13 μ g/kg, 14 μ g/kg, 15 μ g/kg, 16 μ g/kg, 17 μ g/kg, 18 μ g/kg, 19 μ g/kg, 20 μ g/kg, 21 μ g/kg, 22 μ g/kg, 23 μ g/kg, 24 μ g/kg, 25 μ g/kg, 26 μ g/kg, 27 μ g/kg, 28 μ g/kg, 29 μ g/kg, 30 μ g/kg, 31 μ g/kg, 32 μ g/kg, 33 μ g/kg, 34 μ g/kg, 35 μ g/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 10 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 30 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 35 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 50 μ g/kg, de 40 μ g/kg a 45 μ g/kg o de 40 a 50 μ g/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de

tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iv) 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (vi) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iv) 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (vi) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iv) 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (v) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (vi) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm^3), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm^3) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL , 55 pg/mL , 60 pg/mL , 65 pg/mL , 70 pg/mL , 75 pg/mL , 80 pg/mL , 85 pg/mL , 90 pg/mL , 95 pg/mL , o 100 pg/mL . En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL , de 60 pg/mL a 75 pg/mL , de 75 pg/mL a 85 pg/mL , de 75 pg/mL a 100 pg/mL , de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL . En algunas

realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 5 a 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg, 0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 11 μ g/kg, 12 μ g/kg, 13 μ g/kg, 14 μ g/kg, 15 μ g/kg, 16 μ g/kg, 17 μ g/kg, 18 μ g/kg, 19 μ g/kg, 20 μ g/kg, 21 μ g/kg, 22 μ g/kg, 23 μ g/kg, 24 μ g/kg, 25 μ g/kg, 26 μ g/kg, 27 μ g/kg, 28 μ g/kg, 29 μ g/kg, 30 μ g/kg, 31 μ g/kg, 32 μ g/kg, 33 μ g/kg, 34 μ g/kg, 35 μ g/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 10 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 30 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 35 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 50 μ g/kg, de 40 μ g/kg a 45 μ g/kg o de 40 a 50 μ g/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,25 μ g/kg; (ii) 0,5 μ g/kg; (iii) 1 μ g/kg; (iv) 2 μ g/kg; (v) 4 μ g/kg; y (vi) 8 μ g/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,25 μ g/kg; (ii) 0,5 μ g/kg; (iii) 1 μ g/kg; (iv) 2 μ g/kg; (v) 4 μ g/kg; y (vi) 8 μ g/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,25 μ g/kg; (ii) 0,5 μ g/kg; (iii) 1 μ g/kg; (iv) 2 μ g/kg; (v) 4 μ g/kg; y (vi) 8 μ g/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas

a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm³) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, de 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 5 a 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg, 0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 11 μ g/kg, 12 μ g/kg, 13 μ g/kg, 14 μ g/kg, 15 μ g/kg, 16 μ g/kg, 17 μ g/kg, 18 μ g/kg, 19 μ g/kg, 20 μ g/kg, 21 μ g/kg, 22 μ g/kg, 23 μ g/kg, 24 μ g/kg, 25 μ g/kg, 26 μ g/kg, 27 μ g/kg, 28 μ g/kg, 29 μ g/kg, 30 μ g/kg, 31 μ g/kg, 32 μ g/kg, 33 μ g/kg, 34 μ g/kg, 35 μ g/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 10 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 30 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 35 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 50 μ g/kg, de 40 μ g/kg a 45 μ g/kg o de 40 a 50 μ g/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la

dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

5 En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iii) 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (iv) 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iii) 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (iv) 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (ii) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; (iii) 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; y (iv) 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm^3), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm^3) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, la dosis no se

aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 5 a 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg, 0,5 μ g/kg, 1 μ g/kg, 2 μ g/kg, 3 μ g/kg, 4 μ g/kg, 5 μ g/kg, 6 μ g/kg, 7 μ g/kg, 8 μ g/kg, 9 μ g/kg, 10 μ g/kg, 11 μ g/kg, 12 μ g/kg, 13 μ g/kg, 14 μ g/kg, 15 μ g/kg, 16 μ g/kg, 17 μ g/kg, 18 μ g/kg, 19 μ g/kg, 20 μ g/kg, 21 μ g/kg, 22 μ g/kg, 23 μ g/kg, 24 μ g/kg, 25 μ g/kg, 26 μ g/kg, 27 μ g/kg, 28 μ g/kg, 29 μ g/kg, 30 μ g/kg, 31 μ g/kg, 32 μ g/kg, 33 μ g/kg, 34 μ g/kg, 35 μ g/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 5 μ g/kg, de 2 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 10 μ g/kg, de 5 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 10 μ g/kg a 15 μ g/kg, de 0,1 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 20 μ g/kg, de 15 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 25 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 30 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 30 μ g/kg a 35 μ g/kg, de 35 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 20 μ g/kg a 40 μ g/kg, de 25 μ g/kg a 50 μ g/kg, de 40 μ g/kg a 45 μ g/kg o de 40 a 50 μ g/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar trastornos en un sujeto, donde la mejora de la función inmunitaria mediada por IL-15 es beneficiosa para la prevención, tratamiento y/o manejo de tales trastornos, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 μ g/kg; 0,2 μ g/kg; (ii) 0,4 μ g/kg; (iii) 0,8 μ g/kg; (iv) 1,6 μ g/kg, y (v) 3,2 μ g/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto, comprendiendo el método administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 μ g/kg; 0,2 μ g/kg; (ii) 0,4 μ g/kg; (iii) 0,8 μ g/kg; (iv) 1,6 μ g/kg, y (v) 3,2 μ g/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En otra realización, en la presente se proporciona un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 0,1 μ g/kg; 0,2 μ g/kg; (ii) 0,4 μ g/kg; (iii) 0,8 μ g/kg; (iv) 1,6

5 µg/kg, y (v) 3,2 µg/kg, donde las dosis se determinan en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel, y donde la concentración de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 48 horas a 60 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R α) se monitoriza antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6 o de 6 a 8 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En algunas realizaciones, cada dosis se administra 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces, o de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 5, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 6, de 3 a 6, de 4 a 6, de 6 a 8, de 5 a 8, o de 5 a 10 veces durante un periodo de tiempo de 5 a 7 días, de 5 a 10 días, de 7 a 12 días, de 7 a 14 días, de 7 a 21 días o de 14 a 21 días. En otra realización, cada dosis se administra al menos una vez y al sujeto se le administra una dosis tres veces por cada semana de 7 días (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). En algunas realizaciones, se monitoriza en el sujeto uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) muestras de un ganglio o ganglios linfáticos agrandados; (ii) muestras de bazo agrandado; (iii) cambios (por ejemplo, incrementos) en la temperatura corporal; (iv) cambios (por ejemplo, descensos) en la presión sanguínea; (v) cambios (por ejemplo, incrementos) en citocinas, tales como citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 e IL-6) en una muestra (por ejemplo, muestra sanguínea) del sujeto; (vi) elevación de enzimas hepáticas, tales como transaminasas hepáticas (por ejemplo, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST)); y/o (vii) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta y la dosis se puede mantener igual, detener o reducir si el sujeto experimenta eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4 o leucocitosis (glóbulos blancos > 100 000 mm³) de grado 3 o 4, descensos de grado 3 o grado 4 de WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal). De acuerdo con estas realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto se puede reducir o mantener igual hasta que los eventos adversos disminuyan o desaparezcan. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es superior a 50 pg/mL, 55 pg/mL, 60 pg/mL, 65 pg/mL, 70 pg/mL, 75 pg/mL, 80 pg/mL, 85 pg/mL, 90 pg/mL, 95 pg/mL, o 100 pg/mL. En algunas realizaciones, la dosis no se aumenta si la concentración mínima de IL-15 libre en una muestra (por ejemplo, muestra plasmática) del sujeto es de 50 pg/mL a 75 pg/mL, de 60 pg/mL a 75 pg/mL, de 75 pg/mL a 85 pg/mL, de 75 pg/mL a 100 pg/mL, 85 pg/mL a 100 pg/mL o de 50 pg/mL a 100 pg/mL. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de concentración de IL-15 libre de aproximadamente 5 a 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de aproximadamente 1 pg/ml a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 5 pg/mL, de aproximadamente 2 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 10 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 15 pg/mL, de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 20 pg/mL, de aproximadamente 20 pg/mL a aproximadamente 30 pg/mL, de aproximadamente 30 pg/mL a aproximadamente 40 pg/mL, o de aproximadamente 40 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL, de aproximadamente 1 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL o de aproximadamente 5 pg/mL a aproximadamente 50 pg/mL en una muestra (por ejemplo, una muestra plasmática) del sujeto. En una realización, la dosis de mantenimiento es igual o inferior a la dosis más elevada recibida por el sujeto durante la fase de aumento escalonado de la dosis del régimen terapéutico que no da como resultado uno, dos o más, o todos los siguientes: (i) eventos adversos, tales como trombocitopenia de grado 3 o 4, granulocitopenia de grado 3 o 4, leucocitosis de grado 3 o 4 (glóbulos blancos (WBC) > 100 000 mm³), descensos de grado 3 o 4 en WBC, recuento de linfocitos absoluto (ALC) y/o recuento de neutrófilos absoluto (ANC), linfocitosis y disfunción orgánica (por ejemplo, disfunción hepática o renal); (ii) un descenso significativo en la presión sanguínea que no se corrige con facilidad clínicamente mediante, por ejemplo, inyección de fluido; y/o (iii) un incremento en la temperatura corporal, por ejemplo, una temperatura corporal de 104 °F o superior. En una realización, la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 en plasma que son similares a los niveles normales (aproximadamente 1 pg/mL de plasma). En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 16 µg/kg, 17 µg/kg, 18 µg/kg, 19 µg/kg, 20 µg/kg, 21 µg/kg, 22 µg/kg, 23 µg/kg, 24 µg/kg, 25 µg/kg, 26 µg/kg, 27 µg/kg, 28 µg/kg, 29 µg/kg, 30 µg/kg, 31 µg/kg, 32 µg/kg, 33 µg/kg, 34 µg/kg, 35 µg/kg o más. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es de 0,1 µg/kg a 5 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 10 µg/kg, de 2 µg/kg a 5 µg/kg, de 2 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 10 µg/kg, de 5 µg/kg a 15 µg/kg, de 10 µg/kg a 15 µg/kg, de 0,1 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 20 µg/kg, de 15 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 25 µg/kg, de 20 µg/kg a 30 µg/kg, de 25 µg/kg a 30 µg/kg, de

25 µg/kg a 35 µg/kg, de 30 µg/kg a 35 µg/kg, de 35 µg/kg a 40 µg/kg, de 20 µg/kg a 40 µg/kg, de 25 µg/kg a 50 µg/kg, de 40 µg/kg a 45 µg/kg o de 40 a 50 µg/kg. En algunas realizaciones, se administra la misma dosis del complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto de manera continua durante cierto periodo de tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses o años) como la dosis de mantenimiento. En otras realizaciones, la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α administrada al sujeto como la
5 dosis de mantenimiento se reduce lentamente de modo que la elevación de linfocitos (en número y activación) en el sujeto vuelva gradualmente a las condiciones fisiológicas.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
10 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis comenzando con una dosis baja inicial de un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano de una a cinco veces, y aumentando de manera escalonada secuencialmente la dosis en al menos un 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 200%, 250%, o 300% respecto a la dosis anterior, donde cada dosis se administra al menos una, dos
15 o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, se monitoriza la concentración de IL-15 libre en una muestra obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α antes de elevar la dosis al siguiente nivel.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
20 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis comenzando con una dosis baja inicial en el intervalo de 2 µg/kg y 10 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria, y aumentando de manera escalonada secuencialmente la dosis en al menos un 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 200%, 250%, o 300% respecto a la dosis anterior, donde cada
25 dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En realizaciones particulares, se monitoriza la concentración de IL-15 libre en una muestra obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α antes de elevar la dosis al siguiente nivel.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
30 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 2 µg/kg; (ii) 4 µg/kg; (iv) 8 µg/kg; (v) 16 µg/kg; (v) 32 µg/kg; y (vi) 64 µg/kg, donde las dosis se determinan basándose en la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, se monitoriza
35 la concentración de IL-15 libre en una muestra obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α antes de elevar la dosis al siguiente nivel.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
40 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis con las siguientes dosis secuenciales: (i) 5 µg/kg; (ii) 10 µg/kg; (iv) 20 µg/kg; (v) 40 µg/kg; (v) 80 µg/kg; y (vi) 120 µg/kg, donde las dosis se determinan basándose en la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de elevar la dosis al siguiente nivel. En una realización, se monitoriza
45 la concentración de IL-15 libre en una muestra obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α antes de elevar la dosis al siguiente nivel.

En otra realización, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
50 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis comenzando con una dosis baja inicial (por ejemplo, en el intervalo de 0,1 µg/kg a 1 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria), y aumentado de manera escalonada secuencialmente (por ejemplo, en aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%,
55 225%, 250%, 275% o 300%) la dosis respecto a la dosis anterior cada dos días inicialmente durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas) y a continuación aumentando de manera escalonada la dosis gradualmente cada día respecto a la dosis anterior durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas). En algunas realizaciones, la dosis baja inicial es de 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,3 µg/kg, 0,4 µg/kg, 0,5 µg/kg, 0,6 µg/kg, 0,7 µg/kg, 0,8 µg/kg, 0,9 µg/kg o 1 µg/kg tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de aumentar de manera escalonada la dosis.

En algunas realizaciones, en la presente se proporciona un método para tratar linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o un método para erradicar o reducir VIH en células infectadas por VIH en un sujeto
60 humano, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en un régimen de aumento escalonado de la dosis comenzando con una dosis baja inicial tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria, y aumentado de manera escalonada secuencialmente (por ejemplo, en aproximadamente un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, o 300%) la dosis respecto a la dosis

anterior durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más semanas) y a continuación administrar un complejo de IL-15/IL-15R α al sujeto humano en una dosis de mantenimiento durante un periodo de tiempo. En algunas realizaciones, la dosis baja inicial es de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria. En algunas realizaciones, cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces antes de aumentar de manera escalonada la dosis. En algunas realizaciones, la dosis se aumenta de manera escalonada cada día, cada 2 días o cada 3 días. En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, la dosis de mantenimiento es al menos $\frac{1}{2}$ o $\frac{1}{4}$ menor que la mayor dosis del aumento escalonado administrada. En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, la dosis de mantenimiento es al menos un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% menor que la mayor dosis del aumento escalonado administrada.

En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, cada dosis se administra una vez, tres veces a la semana durante dos semanas. En realizaciones específicas, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, cada dosis se administra una vez, tres veces a la semana durante dos, tres o cuatro semanas. En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, cada dosis se administra una vez, seis veces a la semana durante dos, tres o cuatro semanas. En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, cada dosis se administra una vez, en días alternos, durante dos, tres o cuatro semanas. En algunas realizaciones, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, cada dosis se administra una vez, cada día, durante dos, tres o cuatro semanas.

En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía subcutánea a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía intravenosa o intramuscular a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra por vía intratumoral a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En algunas realizaciones, el complejo de IL-15/IL-15R α se administra de manera local a un sitio (por ejemplo, un sitio de infección) a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

En algunas realizaciones, una muestra obtenida de un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente es una muestra sanguínea. En una realización específica, la muestra es una muestra plasmática. Los niveles plasmáticos basales de IL-15 son de aproximadamente 1 pg/mL en seres humanos, aproximadamente 8-10 pg/mL en monos (tales como macacos) y aproximadamente 12 pg/mL en roedores (tales como ratones). Se pueden utilizar técnicas conocidas por los expertos en la técnica para obtener una muestra de un sujeto.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente no son de naturaleza cíclica. En otras palabras, en algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente no incluyen un régimen de administración cíclica, donde el ciclo comprende administrar una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α durante un cierto periodo de tiempo (por ejemplo, de 1 a 4 semanas) seguido por otro periodo de tiempo cuando no se administra al sujeto una dosis del complejo de IL-15/IL-15R α (por ejemplo, de 1 semana a 2 meses) y este ciclo se repite cualquier número de veces (por ejemplo, el ciclo se repite 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces).

De acuerdo con los métodos descritos en la presente, el Agente Terapéutico se puede administrar a un sujeto en una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el Agente Terapéutico es el único/solo agente administrado al sujeto. En otras realizaciones, el Agente Terapéutico se administra combinado con una o más de otras terapias (por ejemplo, un anticuerpo que se une de manera inespecífica a Her2, PD-1 o un ligando de PD-1 (por ejemplo, PD-L1)). La terapia de combinación incluye la administración conjunta y sucesiva de un Agente Terapéutico y otra terapia. Tal como se utiliza en la presente, se dice que el Agente Terapéutico y la otra terapia se administran conjuntamente si se administran al paciente el mismo día, por ejemplo, simultáneamente o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas de separación. Por el contrario, se dice que el Agente Terapéutico y la terapia se administran sucesivamente si se administran al paciente en días diferentes, por ejemplo, el Agente Terapéutico y la terapia se pueden administrar con intervalos de 1 día, 2 días o 3 días. En los métodos descritos en la presente, la administración del Agente Terapéutico puede preceder o seguir a la administración de la segunda terapia. Cuando se administran simultáneamente, el Agente Terapéutico y la otra terapia pueden estar en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas diferentes.

En algunas realizaciones, los ejemplos de la mejora de la función inmunitaria debida a los métodos descritos en la presente incluyen la proliferación/expansión de los linfocitos (por ejemplo, aumento del número de linfocitos), inhibición de la apoptosis de los linfocitos, activación de las células dendríticas (o células presentadoras de antígeno) y presentación de antígenos. En algunas realizaciones, una mejora de la función inmunitaria debida a los métodos descritos en la presente es la proliferación/expansión del número de o la activación de linfocitos T CD4 $^{+}$ (por ejemplo, linfocitos T cooperadores Th1 y Th2), linfocitos T CD8 $^{+}$ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T alfa/beta y linfocitos T gamma/delta), linfocitos B (por ejemplo, linfocitos plasmáticos), linfocitos T de memoria, linfocitos B de memoria, células dendríticas (inmaduras o maduras), células presentadoras de antígeno, macrófagos, mastocitos, linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT), linfocitos T residentes en tumores, linfocitos T CD122 $^{+}$ o linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK). En una realización, los métodos descritos en la presente mejoran la proliferación/expansión o el número de progenitores de linfocitos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente aumentan el número de linfocitos T CD4 $^{+}$ (por

ejemplo, linfocitos T cooperadores Th1 y Th2), linfocitos T CD8⁺ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T alfa/beta y linfocitos T gamma/delta), linfocitos B (por ejemplo, linfocitos plasmáticos), linfocitos T de memoria, linfocitos B de memoria, células dendríticas (inmaduras o maduras), células presentadoras de antígeno, macrófagos, mastocitos, linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT), linfocitos T residentes en tumores, linfocitos T CD122⁺ o linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK) en aproximadamente 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces o más con respecto a un control negativo (por ejemplo, el número de células respectivos sin tratar, cultivar o poner en contacto con el Agente Terapéutico).

En una realización, los métodos descritos en la presente mejoran o inducen la función inmunitaria en un sujeto en al menos 0,2 veces, 0,5 veces, 0,75 veces, 1 vez, 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces o al menos 10 veces con respecto a la función inmunitaria en un sujeto al que no se le administra el Agente Terapéutico utilizando ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISPOT, ELISA y ensayos de proliferación de células. En una realización, los métodos descritos en la presente mejoran o inducen la función inmunitaria en un sujeto en al menos un 99%, al menos un 95%, al menos un 90%, al menos un 85%, al menos un 80%, al menos un 75%, al menos un 70%, al menos un 60%, al menos un 50%, al menos un 45%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 35%, al menos un 30%, al menos un 25%, al menos un 20% o al menos un 10% con respecto a la función inmunitaria en un sujeto al que no se le administra el Agente Terapéutico, utilizando ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISPOT, ELISA y ensayos de proliferación celular. En una realización, la función inmunitaria es la liberación de citocinas (por ejemplo, interferón-gamma, IL-2, IL-5, IL-10, IL-12 o el factor de crecimiento transformante (TGF)-beta). En una realización, la función inmunitaria mediada por IL-15 es la proliferación de linfocitos NK, que se puede analizar, por ejemplo, mediante citometría de flujo para detectar el número de células que expresan marcadores de linfocitos NK (por ejemplo, CD56). En una realización, la función inmunitaria mediada por IL-15 es la proliferación de linfocitos T CD8⁺ (véanse, por ejemplo, la Figura 8 y el Ejemplo 5), que se puede analizar, por ejemplo, mediante citometría de flujo o mediante un método descrito en la Sección de Ejemplos más adelante. En otra realización, la función inmunitaria mediada por IL-15 es la producción de anticuerpos, que se puede analizar, por ejemplo, mediante ELISA. En algunas realizaciones, la función inmunitaria mediada por IL-15 es una función efectora, que se puede analizar, por ejemplo, mediante un ensayo de citotoxicidad u otros ensayos muy conocidos en la técnica.

El efecto de una o más dosis de uno o más complejos de IL-15/IL-15Ra sobre los recuentos de linfocitos en sangre periférica se puede monitorizar/evaluar utilizando técnicas estándar conocidas por un experto en la materia. Los recuentos de linfocitos en sangre periférica en un mamífero se pueden determinar, por ejemplo, obteniendo una muestra de sangre periférica de dicho mamífero, separando los linfocitos de otros componentes de la sangre periférica tales como el plasma utilizando, por ejemplo, centrifugación en gradiente de Ficoll-Hypaque (Pharmacia) y contando los linfocitos utilizando azul de tripano. Los recuentos de linfocitos T en sangre periférica en mamíferos se pueden determinar, por ejemplo, separando los linfocitos de otros componentes de la sangre periférica tales como el plasma utilizando, por ejemplo, centrifugación en gradiente de Ficoll-Hypaque (Pharmacia), marcando los linfocitos T con un anticuerpo dirigido a un antígeno de linfocitos T tal como CD3, CD4 y CD8 que se conjuga con FITC o ficoeritrina, y midiendo la cantidad de linfocitos T por FACS. Además, se puede determinar el efecto sobre un subconjunto particular de linfocitos T (por ejemplo, CD2⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺RO⁺, CD8⁺RO⁺, CD4⁺RA⁺ o CD8⁺RA⁺) o linfocitos NK utilizando técnicas estándar conocidas por un experto en la técnica tales como FACS.

Los niveles plasmáticos de IL-15 se pueden evaluar utilizando técnicas estándar conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener plasma de una muestra sanguínea obtenida de un sujeto y los niveles de IL-15 en el plasma se pueden medir mediante ELISA.

5.6 Tratamiento del cáncer

En la presente se proporcionan métodos para prevenir, tratar y/o manejar el cáncer en un régimen de aumento escalonado de la dosis, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto que lo necesita. En una realización, los métodos descritos en la presente no conllevan un régimen de administración cíclico del Agente Terapéutico.

El efecto de un Agente Terapéutico en la proliferación de las células cancerosas se puede detectar mediante ensayos habituales, tales como ensayos que miden la captación de timidina radiomarcada. Como alternativa, la viabilidad celular se puede medir mediante ensayos que miden la lactato-deshidrogenasa (LDH), una enzima citosólica estable que es liberada después de la lisis celular, o mediante la liberación de [⁵¹Cr] después de la lisis celular. En una realización, la necrosis se mide por la capacidad o incapacidad de una célula para captar un colorante tal como rojo neutro, azul de tripano o azul de Alamar™ (Page *et al.*, 1993, *Intl. J. of Oncology* 3:473 476). En un ensayo de ese tipo, las células se incuban en un medio que contiene el colorante, las células se lavan y el colorante remanente, que refleja la captación celular del colorante, se mide espectrofotométricamente.

En otra realización, el colorante es sulforrodamina B (SRB), cuya unión a proteínas se puede utilizar como medida de la citotoxicidad (Skehan *et al.*, 1990, *J. Nat'l Cancer Inst.* 82:1107 12). En otra realización más, se utiliza una sal de tetrazolio tal como MTT, en un ensayo colorimétrico cuantitativo para determinar la supervivencia y la proliferación de células de

mamífero mediante detección de células vivas, pero no de células muertas (véase, por ejemplo, Mosmann, 1983, *J. Immunol. Methods* 65:55-63).

5 En otras realizaciones, se miden las células apoptóticas en los compartimientos de adheridas y "flotantes" de los cultivos. El contenido de ambos compartimientos se recoge retirando el sobrenadante, tripsinizando las células adheridas y combinando ambos preparados después de un paso de lavado con centrifugación (10 minutos, 2000 rpm). En la bibliografía se ha descrito el protocolo para tratar cultivos de células tumorales con sulindac y compuestos relacionados para obtener una cantidad significativa de apoptosis (véase, por ejemplo, Piazza *et al.*, 1995, *Cancer Research* 55:3110-16). Las características de este método incluyen recoger tanto las células flotantes como adheridas, identificar los tiempos de tratamiento óptimos e intervalo posológico para observar apoptosis, e identificar las condiciones de cultivo celular óptimas.

15 En otra realización, la apoptosis se cuantifica midiendo la fragmentación de ADN. Se dispone de métodos fotométricos comerciales para la determinación cuantitativa *in vitro* de la fragmentación del ADN. Los ejemplos de tales ensayos que incluyen TUNEL (que detecta la incorporación de nucleótidos marcados en ADN fragmentado) y ensayos con ELISA, se describen en *Biochemica*, 1999, n.º 2, págs. 34-37 (Roche Molecular Biochemicals).

En otra realización más, la apoptosis se puede observar morfológicamente.

20 Las líneas celulares de cáncer en las cuales se pueden realizar tales ensayos son muy conocidas por los expertos en la materia. También se pueden realizar ensayos de apoptosis, necrosis y proliferación en células primarias, por ejemplo, un explante tisular.

25 En una realización, la proliferación o viabilidad de células cancerosas puestas en contacto con un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico se inhibe o reduce en al menos 2 veces, preferentemente al menos 2,5 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces o al menos 10 veces con respecto a la proliferación de las células cancerosas cuando se ponen en contacto con un control negativo, según se mide utilizando ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo ensayos de proliferación celular que utilizan incorporación de ³H-timidina, CSFE y BrdU. En otra realización, la proliferación de células cancerosas puestas en contacto con un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico se inhibe o reduce en al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90% o al menos un 95% con respecto a células cancerosas puestas en contacto con un control negativo, según se mide utilizando ensayos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayos de proliferación celular que utilizan la incorporación de ³H-timidina, CSFE y BrdU, o los ensayos descritos anteriormente. En un aspecto, la composición que comprende un Agente Terapéutico comprende además células (por ejemplo, linfocitos NK o linfocitos T citotóxicos) que responden a la señalización de IL-15 y que pueden tener como diana y ejercer efectos citotóxicos sobre las células cancerosas.

40 En algunas realizaciones, la administración de un Agente Terapéutico a un sujeto de acuerdo con los métodos descritos en la presente, logra uno, dos o tres o más resultados: (1) una reducción en el crecimiento de un tumor o neoplasia; (2) una reducción en la formación de un tumor; (3) una erradicación, eliminación o control de un cáncer primario, regional y/o metastásico; (4) una reducción en la diseminación metastásica; (5) una disminución de la mortalidad; (6) un aumento en el índice de supervivencia; (7) un aumento en la duración de la supervivencia; (8) un aumento en el número de pacientes en remisión; (9) una disminución en la tasa de hospitalización; (10) una disminución en la duración de las hospitalizaciones; y (11) el mantenimiento del tamaño del tumor de modo que no aumente en más de un 10%, o en más de un 8%, o en más de un 6%, o en más de un 4%; preferentemente el tamaño del tumor no aumenta en más de un 2%.

50 En una realización, la administración de un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, un modelo en animales de cáncer), de acuerdo con los métodos descritos en la presente, inhibe o reduce el crecimiento de un tumor en al menos 2 veces, preferentemente al menos 2,5 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces o al menos 10 veces con respecto al crecimiento de un tumor en un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, en el mismo modelo en animales de cáncer) al que se le administró un control negativo, según se mide utilizando ensayos muy conocidos en la técnica. En otra realización, la administración de un Agente Terapéutico o una Célula o Células Modificadas o de una composición que contiene un Agente Terapéutico a un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, un modelo en animales de cáncer), de acuerdo con los métodos descritos en la presente, inhibe o reduce el crecimiento de un tumor en al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90% o al menos un 95% con respecto al crecimiento de un tumor en un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, en el mismo modelo en animales de cáncer) al que se le administra un control negativo, según se mide utilizando ensayos muy conocidos en la técnica.

En una realización, la administración de un Agente Terapéutico o de una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, un modelo en animales de cáncer), de acuerdo con los métodos descritos en la presente, reduce el tamaño de un tumor en al menos 2 veces, preferentemente al menos 2,5 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces o al menos 10 veces con respecto al crecimiento de un tumor en un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, el mismo modelo en animales de cáncer) de acuerdo con los métodos descritos en la presente al que se le administra un control negativo según se mide utilizando ensayos bien conocidos en la técnica. En otra realización, la administración de un Agente Terapéutico o de una composición que contiene un Agente Terapéutico a un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, un modelo en animales de cáncer), reduce el tamaño del tumor en al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90% o al menos un 95% con respecto al crecimiento de un tumor en un sujeto con cáncer (en algunas realizaciones, el mismo modelo en animales de cáncer) al que se le administra un control negativo (por ejemplo, solución salina o PBS), según se mide utilizando ensayos muy conocidos en la técnica. En una realización específica, el cáncer es melanoma, cáncer renal, cáncer de colon o cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer es metastásico.

Se puede administrar un Agente Terapéutico combinado con una o más de otras terapias, por ejemplo, agentes antineoplásicos, citocinas o agentes antihormonales, para tratar y/o manejar el cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos se describen a continuación. Véanse la Sección 5.9, más adelante, y en particular la Sección 5.9.1, más adelante. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona más de un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico sinérgico con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas.

En una realización, la una o más terapias incluyen, sin carácter limitante, citocinas/factores de crecimiento, por ejemplo, interleucina (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , TNF- β , TGF- β , GM-CSF e interferón- γ . En una realización, la una o más terapias incluyen, sin carácter limitante, receptores, anticuerpos u otros agentes de unión que se unen a citocinas/factores de crecimiento, por ejemplo, interleucina (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, TNF- α , TNF- β , TGF- β , GM-CSF, interferón- α , interferón- β e interferón- γ . En algunas realizaciones, la una o más terapias incluyen, sin carácter limitante, células que expresan de manera recombinante una proteína (o polipéptidos) terapéutica, por ejemplo, una citocina, un factor de crecimiento, una quimiocina o un fragmento o derivado de estos. En una realización particular, la una o más terapias incluyen, sin carácter limitante, células que expresan de manera recombinante IL-12, IL-6, GM-CSF, interferón- α , interferón- β , interferón- γ o TNF- α . En algunas realizaciones, tales terapias se administran antes, a la vez o después de la administración de un Agente Terapéutico, donde el Agente Terapéutico se administra de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Un Agente Terapéutico también se puede administrar combinado con radioterapia que comprende, por ejemplo, el uso de rayos X, rayos gamma y otras fuentes de radiación para destruir las células cancerosas. En algunas realizaciones, el tratamiento con radicación se administra como una radioterapia externa o teleterapia en donde la radiación es dirigida desde una fuente remota. En otras realizaciones, el tratamiento con radiación se administra como radioterapia interna o braquiterapia en donde una fuente radioactiva se coloca dentro del cuerpo cerca de las células cancerosas o de una masa tumoral. En una realización, se puede administrar un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente antes, durante o después de la radioterapia. En un aspecto, el Agente Terapéutico puede mejorar la función inmunitaria del paciente con cáncer con un sistema inmunitario comprometido debido a una terapia antineoplásica. También se puede administrar un Agente Terapéutico combinado con quimioterapia. En una realización, se puede administrar un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente antes, durante o después de la radioterapia o quimioterapia. En una realización, se puede utilizar un Agente Terapéutico antes, durante o después de la cirugía. En una realización, los métodos que se proporcionan en la presente incluyen la combinación de un trasplante y un Agente Terapéutico.

Son ejemplos no limitantes de agentes antihormonales los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas en los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido tamoxifeno NOLVADEX®), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno FARESTON; inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglucetimidina, acetato de megestrol MEGASE®, exemestano AROMASIN®V, formestano, fadrozol, vorozol RIVISOR®, letrozol FEMARA® y anastrozol ARIMIDEX®D; y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como también troxacitabina (un análogo del nucleósido 1,3-dioxolano de citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; ribozimas tales como un inhibidor de la expresión de VEGF (por ejemplo, ribozima ANGIOZYME®) y un inhibidor de la expresión de HER2; vacunas

tales como vacunas de genoterapia, por ejemplo, vacuna ALLOVECTIN®, vacuna LEUVECTIN® y vacuna VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN®; ABARELX® rmRH; Vinorelbina y Esperamicinas (véase la pat. de EE. UU. n.º 4 675 187), y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

5

En una realización específica, se administra un Agente Terapéutico a un sujeto combinado con un anticuerpo que se une de manera inmunespecífica a muerte celular programada (PD-1) o a uno de sus ligandos (por ejemplo, PD-L1). En otra realización específica, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar el cáncer que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α y administrar un anticuerpo que se una de manera inmunespecífica a PD-1 o a un ligando de este. En ciertos aspectos, la administración de un complejo de IL-15/IL-15R α aumenta (por ejemplo, un aumento de aproximadamente 2 veces) los niveles de expresión de PD-1 (véanse, por ejemplo, la Figura 8 y el Ejemplo 5) y un anticuerpo que se une de manera inmunespecífica a PD-1 reduce los niveles de expresión de PD-1. En ciertas realizaciones, el anticuerpo se administra después de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En otras realizaciones, el anticuerpo se administra antes de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En realizaciones específicas, el cáncer es melanoma, cáncer de próstata o cáncer de pulmón.

15

En otra realización, se administra un Agente Terapéutico a un sujeto combinado con un anticuerpo que se une de manera inmunespecífica a Her2 (por ejemplo, Herceptin®). En otra realización específica, se proporciona en la presente un método para prevenir, tratar y/o manejar el cáncer, que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α y administrar un anticuerpo que se una de manera inmunespecífica a Her2 (por ejemplo, Herceptin®). En ciertas realizaciones, el anticuerpo se administra después de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En otras realizaciones, el anticuerpo se administra antes de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En realizaciones específicas, el cáncer es cáncer de mama.

20

En una realización, se administra un Agente Terapéutico a un sujeto combinado con un anticuerpo que se une de manera inmunespecífica a CD20 (por ejemplo, Rituxan/Rituximab). En otra realización, en la presente se proporciona un método para prevenir, tratar y/o manejar el cáncer que comprende administrar un complejo de IL-15/IL-15R α y administrar un anticuerpo que se una de manera inmunespecífica a CD20. En algunas realizaciones, el anticuerpo se administra después de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En otras realizaciones, el anticuerpo se administra antes de administrar el complejo de IL-15/IL-15R α . En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma no hodgkiniano o leucemia linfocítica crónica.

25

30

Los tipos de cáncer y trastornos relacionados que se pueden prevenir, tratar o manejar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: leucemias incluídas, sin carácter limitante, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico, leucemias crónicas tales como, sin carácter limitante, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica y leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia; policitemia vera; linfomas tales como, sin carácter limitante, enfermedad de Hodgkin y enfermedad no hodgkiniana; mielomas múltiples tales como, sin carácter limitante, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma solitario y plasmocitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significado incierto; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de las cadenas pesadas; sarcomas óseos y de tejido conectivo tales como, sin carácter limitante, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rabdomiosarcoma y sarcoma sinovial; tumores cerebrales incluídos, sin carácter limitante, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma cerebral primario; cáncer de mama incluídos, sin carácter limitante, adenocarcinoma lobular (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal incluídos, sin carácter limitante, feocromocitoma y carcinoma corticosuprarrenal; cáncer de tiroides tales como, sin carácter limitante, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático incluídos, sin carácter limitante, insulinooma, gastrinooma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor carcinoide o de células de los islotes; cánceres hipofisarios incluídos, sin carácter limitante, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares incluídos, sin carácter limitante, melanoma ocular tal como melanoma de iris, melanoma coroidal y melanoma del cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales, incluídos, sin carácter limitante, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer vulvar, incluídos, sin carácter limitante, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino incluídos, sin carácter limitante, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres uterinos incluídos, sin carácter limitante, carcinoma de endometrio y sarcoma uterino; cánceres de ovario incluídos, sin carácter limitante, carcinoma epitelial de ovario, tumor de escasa malignidad, tumor de células germinales y tumor del estroma; cánceres esofágicos incluídos, sin carácter limitante, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmocitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células pequeñas (microcítico); cánceres de estómago incluídos, sin carácter limitante, adenocarcinoma, neoplásico (polipoide), ulcerante, de extensión superficial, que es de extensión difusa, linfoma maligno, liposarcoma,

60

fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres hepáticos incluidos, sin carácter limitante, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; cánceres de la vesícula biliar incluidos, sin carácter limitante, adenocarcinoma; colangiocarcinomas incluidos, sin carácter limitante, papilar, nodular y difuso; cánceres pulmonares incluidos, sin carácter limitante, cáncer pulmonar no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma macrocítico y cáncer pulmonar microcítico; cánceres testiculares incluidos, sin carácter limitante, tumor de células germinales, seminoma, anaplásico, espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma, coriocarcinoma (tumor de saco vitelino); cánceres prostáticos incluidos, sin carácter limitante, adenocarcinoma, leiomiocarcinoma y rhabdomyosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales incluidos, sin carácter limitante, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de glándulas salivales incluidos, sin carácter limitante, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoquístico; cánceres faríngeos incluidos, sin carácter limitante, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel incluidos, sin carácter limitante, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, y melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma sobre lentigo maligno, melanoma lentiginoso acro; cánceres renales incluidos, sin carácter limitante, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma y cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); tumor de Wilms; cánceres de vejiga incluidos, sin carácter limitante, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para consultar una revisión de tales trastornos, véanse, Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2.^a Ed., J.B. Lippincott Co., Filadelfia y Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América).

En una realización, el cáncer es benigno, por ejemplo, pólipos y lesiones benignas. En otras realizaciones, el cáncer es metastásico. Los Agentes Terapéuticos se pueden utilizar en el tratamiento de afecciones premalignas así como también malignas. Las afecciones premalignas incluyen hiperplasia, metaplasia y displasia. El tratamiento de afecciones malignas incluye el tratamiento de tumores primarios así como también metastásicos. En una realización específica, el cáncer es melanoma, cáncer de próstata, cáncer de colon, carcinoma de células renales o cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón no microcítico). En ciertas realizaciones, el cáncer es melanoma metastásico, cáncer de colon metastásico, carcinoma de células renales metastásico o cáncer de pulmón metastásico (por ejemplo, carcinoma de pulmón no microcítico metastásico).

En algunas realizaciones, se administran un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o terapias combinadas a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado cáncer. En otras realizaciones, se administran un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o terapias combinadas a un sujeto predispuesto o susceptible de desarrollar cáncer. En algunas realizaciones, se administran un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o terapias combinadas a un sujeto que habita en una región en la que hay una tasa elevada de cáncer. En una realización, el cáncer se caracteriza por un tumor premaligno o un tumor maligno.

En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un mamífero que tiene de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En ciertas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un ser humano que corre el riesgo de desarrollar cáncer. En ciertas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un ser humano que padece cáncer. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 5 a 12 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 13 a 19 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 20 a 65 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un lactante humano o lactante humano prematuro. En otras realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un niño humano. En otras realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un adulto humano. En otras realizaciones más, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un anciano humano.

En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a una mascota, por ejemplo, un perro o un gato. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un animal de granja o ganado, por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, pollos, etc.

En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un primate, preferentemente un ser humano u otro mamífero, tal como un cerdo, vaca, caballo, oveja, cabra, perro, gato y roedor, en un estado inmunocomprometido o estado inmunosuprimido o en riesgo de pasar a estar inmunocomprometido o inmunosuprimido. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que recibe o se está recuperando de una terapia inmunosupresora. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que padece o en riesgo de contraer SIDA, una infección viral o una infección bacteriana. En algunas realizaciones, un sujeto se está sometiendo, se someterá o se sometió a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que vive en una residencia de ancianos, una residencia comunitaria (es decir una residencia para 10 o más sujetos) o una prisión.

En algunas realizaciones, se administra a un paciente un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada antes de que desarrolle ningún efecto adverso o intolerancia a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos. En algunas realizaciones, se administran Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a pacientes que no responden al tratamiento. En una realización, el paciente que no responde al tratamiento es un paciente que no responde a una terapia antineoplásica estándar. En algunas realizaciones, un paciente con cáncer, no responde a una terapia cuando el cáncer no ha sido erradicado de manera significativa y/o los síntomas no se han aliviado de manera significativa. La determinación de si un paciente no responde al tratamiento se puede llevar a cabo *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para analizar la eficacia de un tratamiento, utilizando los significados aceptados en la técnica de «resistente al tratamiento» en un contexto de este tipo. En diversas realizaciones, un paciente con cáncer no responde al tratamiento cuando un tumor canceroso no ha disminuido o ha aumentado.

En algunas realizaciones, se administran un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una (varias) terapia(s) combinada(s) a un paciente para prevenir el inicio o la reaparición del cáncer en un paciente en riesgo de desarrollar tal cáncer. En algunas realizaciones, se administran un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una (varias) terapia(s) combinada(s) a un paciente que es propenso a sufrir reacciones adversas a las terapias convencionales.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que ha demostrado no responder a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos, pero ya no está recibiendo esas terapias. En algunas realizaciones, los pacientes que se están manejando o tratando de acuerdo con los métodos descritos en la presente son pacientes que ya han sido tratados con antibióticos, agentes antineoplásicos u otra terapia biológica/inmunoterapia. Entre estos pacientes están los pacientes que no responden al tratamiento, los pacientes que son demasiado jóvenes para las terapias convencionales y los pacientes con infecciones virales repetidas a pesar del manejo o tratamiento con las terapias existentes.

En algunas realizaciones, el sujeto al que se le están administrando uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas no ha recibido una terapia antes de la administración de los Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que ha recibido una terapia antes de la administración de uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En algunas realizaciones, el sujeto al que se le administra un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico no respondió a una terapia previa o experimentó efectos secundarios adversos a la terapia previa o la terapia previa se interrumpió debido a niveles de toxicidad inaceptables para el sujeto.

5.7 Tratamiento de enfermedades infecciosas

En la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o manejar una enfermedad infecciosa en un régimen de aumento escalonado de la dosis, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un Agente Terapéutico o de una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto que lo necesita. En una realización específica, los métodos descritos en la presente no conllevan un régimen de administración cíclico del Agente Terapéutico.

En una realización, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por la administración a un paciente de un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente es el aumento de la producción de anticuerpos en el paciente contra las células infectadas o los antígenos del patógeno. En una realización, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por la administración a un paciente de un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la

presente es el aumento de la producción de anticuerpos contra el patógeno. En otra realización, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por la administración a un paciente de un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente es un aumento de la función de las células efectoras, por ejemplo, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) contra el patógeno y/o las células infectadas con un patógeno en el paciente.

5 En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por la administración a un paciente de un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente es el aumento del número de linfocitos, proliferación de los linfocitos y/o actividad de los linfocitos. En otra realización, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por la administración a un paciente de un Agente Terapéutico de acuerdo con los métodos descritos en la presente es un aumento en la función de las células efectoras, por ejemplo, células citotóxicas o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) contra las células infectadas en el paciente.

En otras realizaciones, se puede administrar un Agente Terapéutico combinado con una o más de otras terapias. En la presente se describen ejemplos no limitantes de otras terapias que se pueden utilizar combinadas con Agentes Terapéuticos. Véanse la Sección 5.9, más adelante, y en particular las Secciones 5.9.2 y 5.9.3, más adelante. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico o de la Célula o Células Modificadas por sí solos o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona más de un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico sinérgico con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En algunas realizaciones, la una o más terapias adicionales se administran antes, a la vez o después de la administración de un Agente Terapéutico, donde el Agente Terapéutico se administra de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

25 Las enfermedades infecciosas que se pueden tratar, prevenir y/o manejar mediante Agentes Terapéuticos están causadas por agentes infecciosos que incluyen, sin carácter limitante, bacterias, hongos, protozoos y virus.

Las enfermedades virales que se pueden prevenir, tratar y/o manejar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, las causadas por el virus de la hepatitis de tipo A, hepatitis de tipo B, hepatitis de tipo C, influenza, varicela, de Epstein-Barr, adenovirus, herpes simple de tipo I (VHS-I), herpes simple de tipo II (VHS-II), virus de la peste bovina, rinovirus, ecovirus, rotavirus, virus respiratorio sincicial, virus del papiloma, papovavirus, citomegalovirus, equinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Cocksackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de la poliomielitis, virus de la viruela, virus de Epstein Barr, virus de la inmunodeficiencia humana de tipo I (VIH-I), virus de la inmunodeficiencia humana de tipo II (VIH-II) y agentes de enfermedades virales tales como meningitis viral, encefalitis, neumonía, mononucleosis infecciosa, hepatitis, paperas, poliomielitis, zóster, dengue o viruela. En una realización, la enfermedad viral es SIDA, meningitis, hepatitis o neumonía.

Las enfermedades bacterianas provocadas por bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecialis*, *Candida albicans*, *S. pneumonia*, estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Aeromonas hydrophil*, *Borrelia burgdorferi*, *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus viridans*, *mycobacteria rickettsia*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium tetani*, *Neisseria meningitides*, *Yersinia pestis* y *Pseudomonas aeruginosa*) que se pueden prevenir, tratar y/o manejar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, micoplasma, septicemia y peste bubónica, enfermedad de Lyme, carbunco, tétanos, tosferina, cólera, peste, difteria, clamidiosis, neumonía, síndrome del choque tóxico, escarlatina, lepra, enfermedad meningocócica, fascitis necrosante, tuberculosis y legionela. En una realización específica, la enfermedad bacteriana es neumonía o tuberculosis.

Las enfermedades protozoicas causadas por protozoos que se pueden prevenir, tratar y/o manejar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, leishmaniasis, coccidiosis, tripanosomiasis o malaria.

Las parasitosis que se pueden prevenir, tratar y/o manejar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, sin carácter limitante, clamidiosis y rickettsiosis.

En algunas realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso, de acuerdo con los métodos descritos en la presente inhibe o reduce la replicación del agente infeccioso en al menos de un 20% a un 25%, preferentemente al menos de un 25% a un 30%, al menos de un 30% a un 35%, al menos de un 35% a un 40%, al menos de un 40% a un 45%, al menos de un 45% a un 50%, al menos de un 50% a un 55%, al menos de un 55% a un 60%, al menos de un 60% a un 65%, al menos de un 65% a un 70%, al menos de un 70% a un 75%, al menos de un 75% a un 80% o hasta al menos un 85% con respecto a un control negativo, según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso de acuerdo con los métodos descritos en la presente inhibe o reduce la replicación del agente infeccioso en al menos 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 8 veces, 10 veces, 15 veces, 20

veces o de 2 a 5 veces, de 2 a 10 veces, de 5 a 10 veces o de 5 a 20 veces con respecto a un control negativo según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica. En otras realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso de acuerdo con los métodos descritos en la presente inhibe o reduce la replicación del agente infeccioso en 1 log, 1,5 log, 2 log, 2,5 log, 3 log, 3,5 log, 4 log, 5 log o más con respecto a un control negativo, según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso, de acuerdo con los métodos descritos en la presente reduce el título del agente infeccioso en al menos de un 20% a un 25%, preferentemente al menos de un 25% a un 30%, al menos de un 30% a un 35%, al menos de un 35% a un 40%, al menos de un 40% a un 45%, al menos de un 45% a un 50%, al menos de un 50% a un 55%, al menos de un 55% a un 60%, al menos de un 60% a un 65%, al menos de un 65% a un 70%, al menos de un 70% a un 75%, al menos de un 75% a un 80% o hasta al menos un 85% con respecto a un control negativo, según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso de acuerdo con los métodos descritos en la presente reduce el título del agente infeccioso en al menos 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 8 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces o de 2 a 5 veces, de 2 a 10 veces, de 5 a 10 veces o de 5 a 20 veces con respecto a un control negativo según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica. En otras realizaciones, administrar un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto (en algunas realizaciones, un modelo en animales) infectado con un agente infeccioso de acuerdo con los métodos descritos en la presente reduce el título del agente infeccioso en 1 log, 1,5 log, 2 log, 2,5 log, 3 log, 3,5 log, 4 log, 5 log o más con respecto a un control negativo, según se determina utilizando un ensayo descrito en la presente u otros conocidos por un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que padece una enfermedad infecciosa causada por agentes infecciosos incluidos, sin carácter limitante, bacterias, hongos, protozoos y virus. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto predispuesto o susceptible de una enfermedad infecciosa.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que vive en una región en la que hubo o podría haber un brote de infecciones por agentes infecciosos. En algunas realizaciones, la infección es una infección latente. En otras realizaciones, la infección por el agente infeccioso es una infección activa. En otras realizaciones más, la infección por el agente infeccioso es una infección crónica.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección crónica. En una realización, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una composición que comprende uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección que persiste durante semanas, meses, años, décadas o toda la vida. En algunas realizaciones, la infección persiste durante un periodo de tiempo (por ejemplo, semanas, meses, años o décadas) sin que el sujeto manifieste síntomas.

Los agentes infecciosos ejemplares capaces de inducir una infección crónica incluyen virus (por ejemplo, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del herpes simple, tipos I y II, virus de inmunodeficiencia humana, tipos 1 y 2, papilomavirus humano, virus linfotróficos T humanos, tipos 1 y 2, virus de la varicela-zóster y similares), bacterias (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Borrelia spp.*, *Helicobacter pylori*, y similares), parásitos protozoicos (por ejemplo, *Leishmania spp.*, *Plasmodium falciparum*, *Schistosoma spp.*, *Toxoplasma spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Taenia carssiceps* y similares), y hongos (por ejemplo, *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis carinii* y similares). Los agentes infecciosos adicionales incluyen priones o proteínas con plegamiento erróneo que afectan al cerebro o estructura neuronal al propagar adicionalmente el plegamiento incorrecto de proteínas en esos tejidos, lo que da como resultado la formación de placas amiloides que provocan la muerte celular, daño tisular y posterior muerte. Los ejemplos de enfermedades resultado de infección por priones incluyen: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en sus variedades, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar letal (sFI, por sus siglas en inglés), kuru, encefalopatía espongiiforme ovina, encefalopatía espongiiforme bovina (BSE, por sus siglas en inglés) en el ganado (también enfermedad de las «vacas locas») y diversas formas animales diferentes de encefalopatía (por ejemplo, encefalopatía de visones transmisible (TME, por sus siglas en inglés), enfermedad consuntiva crónica (CDW, por sus siglas en inglés) en el venado de cola blanca, alce y venado bura, encefalopatía espongiiforme felina, encefalopatía unguada exótica (EUE, por sus siglas en inglés) en niala, órix y kudú mayor, encefalopatía espongiiforme del avestruz).

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección latente. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección activa.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección viral. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto con una infección bacteriana. En algunas realizaciones, uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas con una infección bacteriana.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un mamífero que tiene de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un ser humano en riesgo de una infección viral. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un ser humano con una infección viral. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 5 a 12 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 13 a 19 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 20 a 65 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un lactante humano o lactante humano prematuro. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un niño humano. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un adulto humano. En otras realizaciones más, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un anciano humano.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a una mascota, por ejemplo, un perro o un gato. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un animal de granja o ganado, por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, pollos, etc. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un ave, por ejemplo, patos o pollos.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un primate, preferentemente un ser humano u otro mamífero, tal como un cerdo, vaca, caballo, oveja, cabra, perro, gato y roedor, en un estado inmunocomprometido o estado inmunosuprimido o en riesgo de pasar a estar inmunocomprometido o inmunosuprimido. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que recibe o se está recuperando de una terapia inmunosupresora. En ciertas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que padece o en riesgo de contraer cáncer, SIDA, otra infección o una infección bacteriana. En realizaciones específicas, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que es positivo para VIH según se evalúa mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, un sujeto se está sometiendo, se someterá o se sometió a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que tiene fibrosis quística, fibrosis pulmonar u otra enfermedad que hace que el sujeto sea propenso a sufrir una infección. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que tiene, tendrá o ha tenido un trasplante de tejido. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno

o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que vive en una residencia de ancianos, una residencia comunitaria (es decir, una residencia para 10 o más sujetos) o una prisión. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que asiste a un centro educativo (por ejemplo, escuela de primaria, escuela de ciclo medio, escuela de secundaria, instituto de bachillerato o universidad) o jardín de infancia. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que trabaje en el área de la salud, tal como un doctor o el personal de enfermería, o en un hospital. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un sujeto que está embarazado o que estará embarazado.

En algunas realizaciones, se administran a un paciente uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas antes de que desarrolle algún efecto adverso o intolerancia a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a pacientes que no responden al tratamiento. En una realización, el paciente que no responde al tratamiento es un paciente que no responde a una terapia estándar. En algunas realizaciones, un paciente con una infección no responde a una terapia cuando la infección no ha sido erradicada de manera significativa y/o los síntomas no se han aliviado de manera significativa. La determinación de si un paciente no resiste al tratamiento se puede llevar a cabo *in vivo* o *in vitro* por cualquier método conocido en la técnica para analizar la eficacia de un tratamiento de infecciones, utilizando los significados de «que no responde al tratamiento» aceptados en un contexto de este tipo. En diversas realizaciones, un paciente con una infección no responde al tratamiento cuando la replicación del agente infeccioso no ha disminuido o ha aumentado.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un paciente para prevenir el inicio o la reaparición de infecciones (por ejemplo, infecciones virales) en un paciente en riesgo de desarrollar tales infecciones. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, una o más composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o una o más terapias combinadas a un paciente que es propenso a sufrir reacciones adversas a las terapias convencionales.

En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que ha demostrado no responder a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos, pero ya no está recibiendo esas terapias. En algunas realizaciones, los pacientes que se están manejando o tratando de acuerdo con los métodos de esta invención, son pacientes que ya han sido tratados con antibióticos, antivirales, antifúngicos u otra terapia biológica/inmunoterapia. Entre estos pacientes están los pacientes que no responden al tratamiento, los pacientes que son demasiado jóvenes para las terapias convencionales y los pacientes con infecciones virales repetidas a pesar del manejo o tratamiento con las terapias existentes.

En algunas realizaciones, el sujeto al que se le están administrando uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas no ha recibido una terapia antes de la administración de los Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que ha recibido una terapia antes de la administración de uno o más Agentes Terapéuticos o composiciones que comprenden uno o más Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En algunas realizaciones, el sujeto al que se le administra un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico no respondió a una terapia previa o experimentó efectos secundarios adversos a la terapia previa o la terapia previa se interrumpió debido a niveles de toxicidad inaceptables para el sujeto.

50 **5.8 Inmunodeficiencias y linfopenia**

En la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o manejar una inmunodeficiencia o linfopenia en un régimen de aumento escalonado de la dosis, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un Agente Terapéutico o de una composición que comprende un Agente Terapéutico a un sujeto que lo necesita. En una realización específica, los métodos descritos en la presente no conllevan un régimen de administración cíclico del Agente Terapéutico.

En otras realizaciones, se puede administrar un Agente Terapéutico combinado con una o más de otras terapias. En la presente se describen ejemplos no limitantes de otras terapias que se pueden utilizar combinadas con Agentes Terapéuticos. Véase la Sección 5.9, más adelante. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona más de un efecto terapéutico aditivo con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas. En una realización, la

combinación de un Agente Terapéutico y una o más de otras terapias proporciona un efecto terapéutico sinérgico con respecto a los efectos terapéuticos del Agente Terapéutico por sí solo o la una o más de otras terapias por sí solas.

5 En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un mamífero que tiene de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano de 0 a 6 meses de edad, de 6 a 12 meses de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 10 años de edad, de 5 a 12 años de edad, de 10 a 15 años de edad, de 15 a 20 años de edad, de 13 a 19 años de edad, de 20 a 25 años de edad, de 25 a 30 años de edad, de 20 a 65 años de edad, de 30 a 35 años de edad, de 35 a 40 años de edad, de 40 a 45 años de edad, de 45 a 50 años de edad, de 50 a 55 años de edad, de 55 a 60 años de edad, de 60 a 65 años de edad, de 65 a 70 años de edad, de 70 a 75 años de edad, de 75 a 80 años de edad, de 80 a 85 años de edad, de 85 a 90 años de edad, de 90 a 95 años de edad o de 95 a 100 años de edad. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un lactante humano o lactante humano prematuro. En otras realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un niño humano. En otras realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un adulto humano. En otras realizaciones más, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un anciano humano.

25 En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a una mascota, por ejemplo, un perro o un gato. En ciertas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un animal de granja o ganado, por ejemplo, cerdos, vacas, caballos, pollos, etc. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un ave, por ejemplo, patos o pollos.

30 En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un primate, preferentemente un ser humano u otro mamífero, tal como un cerdo, vaca, caballo, oveja, cabra, perro, gato y roedor, en un estado inmunocomprometido o estado inmunosuprimido o en riesgo de pasar a estar inmunocomprometido o inmunosuprimido. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un primate, preferentemente un ser humano u otro mamífero, tal como un cerdo, vaca, caballo, oveja, cabra, perro, gato y roedor, con una inmunodeficiencia. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que recibe o se está recuperando de una terapia inmunosupresora. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que padece o en riesgo de contraer cáncer, SIDA, otra infección o una infección bacteriana. En algunas realizaciones, un sujeto se está sometiendo, se someterá o se sometió a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que tiene, tendrá o ha tenido un trasplante de tejido. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que vive en una residencia de ancianos, una residencia comunitaria (es decir, una residencia para 10 o más sujetos) o una prisión. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que asiste a un centro educativo (por ejemplo, escuela de primaria, escuela de ciclo medio, escuela de secundaria, instituto de bachillerato o universidad) o jardín de infancia. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que trabaje en el área de la salud, tal como un doctor o el personal de enfermería, o en un hospital. En algunas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto que está embarazado o que estará embarazado.

55 En ciertas realizaciones, se administra un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada a un sujeto del que se ha diagnosticado que es linfopénico. Las expresiones «linfopenia» o «linfocitopenia» o «leucopenia linfocítica» se refieren indistintamente a un número anómalamente pequeño de linfocitos en la sangre circulante o en la circulación periférica. Cuantitativamente, la linfopenia se puede describir mediante varios valores de corte. En algunas realizaciones, un paciente padece linfopenia cuando el recuento total de linfocitos en su sangre circulante es inferior a aproximadamente $600/\text{mm}^3$. En algunas realizaciones, un paciente que padece linfopenia tiene menos de aproximadamente $2000/\mu\text{L}$ linfocitos totales circulantes al nacer, menos de aproximadamente $4500/\mu\text{L}$ linfocitos totales circulantes aproximadamente a los 9 meses de edad, o menos de aproximadamente $1000/\mu\text{L}$ linfocitos totales circulantes en pacientes mayores de aproximadamente 9 meses.

60 La linfocitopenia tiene una amplia gama de posibles causas, que incluyen infecciones virales (por ejemplo, infección por VIH o hepatitis), bacterianas (por ejemplo, infección por tuberculosis activa) y fúngicas; insuficiencia crónica del ventrículo

derecho del corazón, enfermedad de Hodgkin y cánceres del sistema linfático, leucemia, una pérdida o rotura del conducto torácico, efectos secundarios de medicamentos prescritos incluidos agentes antineoplásicos, agentes antivirales y glucocorticoides, desnutrición resultado de dietas con bajo contenido de proteínas, radioterapia, uremia, trastornos autoinmunitarios, síndromes de inmunodeficiencia, niveles elevados de estrés y traumatismo. La linfopenia también puede ser de etiología desconocida (es decir, linfopenia idiopática). La circulación periférica de todos los tipos de linfocitos o subpoblaciones de linfocitos (por ejemplo, linfocitos T CD4⁺) puede sufrir una disminución o ser anómalamente baja en un paciente que padece linfopenia. Véase, por ejemplo, *Lymphopenia Description*, The Merck Manual (18.^a edición, 2006, Merck & Co.).

En algunas realizaciones, se administra a un paciente un Agente Terapéutico, una composición que comprende un Agente Terapéutico o una terapia combinada antes de que desarrolle algún efecto adverso o intolerancia a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos. En algunas realizaciones, se administran Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a pacientes que no responden al tratamiento. En una realización, el paciente que no responde al tratamiento es un paciente que no responde a una terapia estándar.

En algunas realizaciones, se administran Agentes Terapéuticos, composiciones que contienen Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente para prevenir el inicio o reaparición de una inmunodeficiencia o linfopenia en un paciente en riesgo de desarrollar tales infecciones. En algunas realizaciones, se administran Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que es propenso a sufrir reacciones adversas a las terapias convencionales. En algunas realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un paciente que ha demostrado no responder a terapias diferentes de los Agentes Terapéuticos, pero ya no está recibiendo esas terapias.

En algunas realizaciones, el sujeto al que se le están administrando uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas no ha recibido una terapia antes de la administración de los Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En otras realizaciones, se administran uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas a un sujeto que ha recibido una terapia antes de la administración de uno o más Agentes Terapéuticos, composiciones que comprenden Agentes Terapéuticos o terapias combinadas. En algunas realizaciones, el sujeto al que se le administra un Agente Terapéutico o una composición que comprende un Agente Terapéutico no respondió a una terapia previa o experimentó efectos secundarios adversos a la terapia previa o la terapia previa se interrumpió debido a niveles de toxicidad inaceptables para el sujeto.

5.9 Terapia adicional/combinada

Otras terapias que se pueden utilizar combinadas con uno o más Agentes Terapéuticos para la prevención, tratamiento y/o manejo de una enfermedad que está afectada por la función/señalización de IL-15 por ejemplo, cáncer, enfermedad infecciosa, linfopenia, inmunodeficiencia y heridas, o la erradicación o reducción de VIH en un sujeto infectado por VIH incluyen, sin carácter limitante, moléculas de bajo peso molecular, fármacos sintéticos, péptidos (incluidos péptidos cíclicos), polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos (por ejemplo, nucleótidos de ADN y ARN incluidos, sin carácter limitante, secuencias de nucleótidos antisentido, hélices triples, iARN, y secuencias de nucleótidos que codifican proteínas, polipéptidos o péptidos con actividad biológica), anticuerpos, moléculas inorgánicas sintéticas o naturales, agentes miméticos y moléculas orgánicas sintéticas o naturales. Los ejemplos específicos de tales terapias incluyen, sin carácter limitante, agentes inmunomoduladores (por ejemplo, interferón), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, adrenocorticoides, corticoesteroides (por ejemplo, beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona), glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios esteroides y no esteroides (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco e inhibidores de COX-2), analgésicos, antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, montelukast, metilxantinas, zafirlukast y zileutón), agonistas-beta2 (por ejemplo, albuterol, biterol, fenoterol, isoetarina, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalina formoterol, salmeterol y salbutamol terbutalina), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), sulfasalazina, penicilamina, dapsona, antihistamínicos, agentes antipalúdicos (por ejemplo, hidroxiclороquina), agentes antivirales (por ejemplo, análogos nucleosídicos (por ejemplo, zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, y ribavirina), foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, ritonavir y AZT) y antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (antes actinomicina), bleomicina, eritromicina, penicilina, mitramicina y antramicina (AMC)).

Cualquier terapia que se sepa que es útil o que ha sido utilizada o que se esté utilizando en la actualidad para la prevención, manejo y/o tratamiento de una enfermedad que está afectada por la función/señalización de IL-15 se puede utilizar combinada con uno o más Agentes Terapéuticos. Véanse, por ejemplo, Gilman *et al.*, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. *et al.* (eds.), 17.^a Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20.^a Ed., Bennett y Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, y Physicians' Desk Reference (66.^a ed. 2012) para información relativa a terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) que hayan sido utilizadas o se estén utilizando en la actualidad para prevenir, tratar y/o manejar una enfermedad o trastorno que está

afectado por la función/señalización de IL-15 por ejemplo, cáncer, enfermedad infecciosa, linfopenia, inmunodeficiencia y heridas, o erradicación o reducción de VIH en sujetos infectados por VIH.

5.9.1 Agentes antineoplásicos

5

Los ejemplos no limitantes de una o más de otras terapias que se pueden utilizar combinadas con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen agentes inmunomoduladores incluidos, sin carácter limitante, agentes quimioterápicos y agentes inmunomoduladores no quimioterápicos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen metotrexato, ciclosporina A, leflunomida, cisplatino, ifosfamida, taxanos tales como taxol y paclitaxel, inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, CPT-11, topotecán, 9-AC y GG-211), gemcitabina, vinorelbina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, vinorelbina, temodal, citocalasina B, gramicidina D, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxiantracindiona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol y homólogos de puomicina, y citoxano. Los ejemplos de agentes inmunomoduladores no quimioterápicos incluyen, sin carácter limitante, anticuerpos anti-receptor de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cM-T412 (Boeinger), IDEC-CE9.1® (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, Nuvion (Product Design Labs) u OKT3 (Johnson & Johnson)), anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo, Rituxán (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (por ejemplo, un inmunoconjugado unido a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales anti-ligando de CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Ilex), anticuerpos anti-CD2 (por ejemplo, MEDI-507 (MedImmune, Inc., publicaciones internacionales N.º WO 02/098370 y WO 02/069904), anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo, Xanelim (Genentech)), y anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-114) (IDEC)); anticuerpos anti-receptor de citocinas (por ejemplo, anticuerpos anti-receptor de IFN, anticuerpos anti-receptor de IL-2 (por ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos anti-receptor de IL-4, anticuerpos anti-receptor de IL-6, anticuerpos anti-receptor de IL-10 y anticuerpos anti-receptor de IL-12), anticuerpos anti-citocina (por ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF- α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)), anticuerpos anti-IL-12 y anticuerpos anti-IL-23)); CTLA4-inmunoglobulina; LFA-3TIP (Biogen, publicación internacional N.º WO 93/08656 y patente de EE. UU. N.º 6 162 432); receptores de citocinas solubles (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o un fragmento de este, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o un fragmento de este, y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento de este); citocinas o fragmentos de estas (por ejemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-23, TNF- α , TNF- β , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF); y anticuerpos anti-citocina (por ejemplo, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-10, anticuerpos anti-IL-12, anticuerpos anti-IL-15, anticuerpos anti-TNF- α y anticuerpos anti-IFN- γ), y anticuerpos que se unen de manera inespecífica a antígenos asociados a tumores (por ejemplo, Herceptin®). En algunas realizaciones, un agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador diferente de un agente quimioterápico. En otras realizaciones, un agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador diferente de una citocina o hematopoyético tal como IL-1, IL-2, IL-4, IL-12, IL-15, TNF, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , M-CSF, G-CSF, IL-3 o eritropoyetina. En otras realizaciones más, un agente inmunomodulador es un agente diferente del agente quimioterápico y una citocina o un factor hematopoyético.

Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos que se pueden utilizar como terapias combinados con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen, sin carácter limitante: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodépa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitricina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedépa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona;

5 temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos antineoplásicos incluyen, sin carácter limitante: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de
 10
 batatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosoprina; derivados de betactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamina; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butonina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorlins; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina;
 15
 conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; octofosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselén; ecomustina; edelfosina; edrecolomab;
 20
 eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina;
 25
 idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilmastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 insulínico; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol;
 30
 liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; Inhibidor de la HMG-CoA reductasa (tal como, por ejemplo, sin carácter limitante, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Estatina, Simvastatina y Atorvastatina); loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina;
 35
 metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario no coincidente; mitoguzona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular sk de *myobacterium*; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor de tumores múltiples 1; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina;
 40
 napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxico; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico;
 45
 pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina-fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido-fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxiétileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil-transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas;
 50
 retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenario; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de
 55
 60

estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante del tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la tirosina-cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, genoterapia de eritrocitos; velaresol; veramina; verdines; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; Vitaxin®; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatin stimalamer. El 5-fluorouracilo y leucovorina son fármacos antineoplásicos adicionales. Estos dos agentes son particularmente útiles cuando se utilizan en métodos que emplean talidomida y un inhibidor de la topoisomerasa. En algunas realizaciones, un agente antineoplásico no es un agente quimioterápico.

5.9.2 Agentes antivirales

Los agentes antivirales que se pueden utilizar combinados con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen, sin carácter limitante, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la fusión. En una realización, el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en amantadina, fosfato de oseltamivir, rimantadina y zanamivir. En otra realización, el agente antiviral es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa seleccionado del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina. En otra realización, el agente antiviral es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa seleccionado del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir DF, zalcitabina y zidovudina. En otra realización, el agente antiviral es un inhibidor de proteasas seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir. En otra realización, el agente antiviral es un inhibidor de la fusión tal como enfuvirtida.

Los ejemplos no limitantes adicionales de agentes antivirales para utilizar combinados con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen los siguientes: rifampicina, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, delavirdina efavirenz, nevirapina), inhibidores de la proteasa (por ejemplo, aprenavir, indinavir, ritonavir y saquinavir), idoxuridina, cidofovir, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, amantadina y palivizumab. Otros ejemplos de agentes antivirales incluyen, sin carácter limitante, acemanano; aciclovir; aciclovir sódico; adefovir; alovudina; alvircept sudotox; clorhidrato de amantadina (SYMMETRELTM); arantona; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; cidofovir; cipanfilina; clorhidrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxarilo; edoxudina; envirodeno; enviroxima; famciclovir; clorhidrato de famotina; fiacitabina; fialuridina; fosarilato; foscarnet sódico; fosfociclovir; ganciclovir sódico; idoxuridina; ketoxal; lamivudina; lobucavir; clorhidrato de memotina; metisazona; nevirapina; fosfato de oseltamivir (TAMIFLUTM); penciclovir; pirodovir; ribavirina; clorhidrato de rimantadina (FLUMADINETM); mesilato de saquinavir; clorhidrato de somantadina; sorivudina; estatolón; estavudina; clorhidrato de tilorona; trifluridina; clorhidrato de valaciclovir; vidarabina; fosfato de vidarabina; fosfato sódico de vidarabina; viroxima; zalcitabina; zanamivir (RELENZATM); zidovudina; y ziniviroxima.

5.9.3 Agentes antibacterianos

Los agentes antibacterianos, incluidos los antibióticos, que se pueden utilizar combinados con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen, sin carácter limitante, antibióticos aminoglucósidos, glucopéptidos, antibióticos anfenicoles, antibióticos ansamicinas, cefalosporinas, cefamicinas oxazolidinonas, penicilinas, quinolonas, estreptogaminas, tetraciclinas y análogos de estos. En algunas realizaciones, los antibióticos se administran combinados con un Agente Terapéutico para prevenir, tratar y/o manejar una infección bacteriana.

En una realización, se utilizan uno o más Agentes Terapéuticos combinados con otros inhibidores de la síntesis de proteínas incluidos, sin carácter limitante, estreptomina, neomicina, eritromicina, carbomicina y espiramicina.

En una realización, el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en ampicilina, amoxicilina, ciprofloxacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, penicilina G, estreptomina, sulfanilamida y vancomicina. En otra realización, el agente antibacteriano se elige del grupo que consiste en azitromicina, cefonicid, cefotetán, cefalotina, cefamicina, clortetraciclina, claritromicina, clindamicina, cicloserina, dalfopristina, doxiciclina, eritromicina, linezolid, mupirocina, oxitetraciclina, quinupristina, rifampin, espectinomina y trimetoprim.

Los ejemplos no limitantes adicionales de agentes antibacterianos para utilizar combinados con uno o más Agentes Terapéuticos incluyen los siguientes: antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, apramicina, arbekacina, bambemicina, butirosina, dibekacina, neomicina, neomicina, undecilenato, metilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomina), antibióticos anfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos ansamicinas (por ejemplo, rifamida y rifampin), carbacefems (por ejemplo, loracarbef), carbapenems (por ejemplo,

biapenem e imipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatricina, cefazedona, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida y cefpirome), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), análogos del ácido fólico (por ejemplo, trimetoprim), glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina y lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y acistrato de eritromicina), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), oxacefems (por ejemplo, flomoxef y moxalactam), oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamcilina, yodohidrato de penetamato, penicilina o benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepiciclina y fencihicilina potásica), quinolonas y sus análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, flumequina, grepagloxacina, levofloxacina y moxifloxacina), estreptograminas (por ejemplo, quinupristina y dalfopristina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona sódica y solasulfona) y tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina). Los ejemplos adicionales incluyen cicloserina, mupirocina, tuberina anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, endurecidina, enviomicina y 2,4 diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim).

5.10 Actividad biológica

5.10.1 Ensayos para estudiar la función del Agente Terapéutico

En la presente se proporcionan métodos para identificar agentes que modulan la actividad de los complejos de IL-15/IL-15R α . La actividad de un Agente Terapéutico se puede analizar con una línea celular sensible a IL-15, por ejemplo, células CTLL-2, una línea celular de linfoma de linfocitos T citotóxicos de ratón (n.º de acceso TIB-214) o células TF1- β . Véase, por ejemplo, la publicación internacional n.º WO 05/085282. En una realización específica, se puede evaluar la actividad de un Agente Terapéutico utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo 4, más adelante.

Para evaluar la actividad de los Agentes Terapéuticos, la proliferación de células CTLL-2 o TF1- β cultivadas en presencia o ausencia de uno o más Agentes Terapéuticos se puede analizar mediante ensayos de incorporación de ^3H -timidina muy conocidos en la técnica y descritos en la publicación internacional n.º WO 05/085282.

En un aspecto, el Agente Terapéutico aumenta una respuesta inmunitaria que puede ser, por ejemplo, una respuesta de anticuerpos (respuesta humoral) o una respuesta inmunitaria celular, por ejemplo, secreción de citocinas (por ejemplo, interferón-gamma), actividad cooperadora o citotoxicidad celular. En una realización, el aumento de la respuesta inmunitaria es un aumento de la secreción de citocinas, producción de anticuerpos, función efectora, proliferación de linfocitos T y/o proliferación de linfocitos NK. Varios ensayos para medir dichas actividades son muy conocidos en la técnica, y a continuación se proporcionan descripciones de ejemplo de tales ensayos.

Por ejemplo, los ensayos de inmunoadsorción enzimática (ELISA) son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Sección 2.1 de *Current Protocols in Immunology*, Coligan *et al.* (eds.), John Wiley and Sons, Inc. 1997. El ELISA se puede utilizar, por ejemplo, para determinar la cantidad o la concentración del polipéptido de IL-15 o IL-15R α .

En otro método, el ensayo de «tinción de tetrámeros» (Altman *et al.*, 1996, *Science* 274: 94-96) se puede utilizar para identificar linfocitos T específicos para los antígenos y para evaluar de qué manera los Agentes Terapéuticos modulan (por ejemplo, potencian o suprimen) las respuestas de los linfocitos T específicos para los antígenos. Por ejemplo, una molécula MHC que contiene un antígeno peptídico específico, tal como un antígeno específico para tumores, se multimeriza para generar tetrámeros peptídicos solubles y se marca, por ejemplo, mediante la formación de un complejo con estreptavidina. El complejo MHC-antígeno peptídico se mezcla a continuación con una población de linfocitos T obtenidos de un sujeto al que se le administró una composición inmunógena sola o combinada con un Agente Terapéutico. A continuación, se utiliza biotina para teñir los linfocitos T que expresan el antígeno específico para el tumor de interés.

Además, utilizando el ensayo de cultivo diana mixto de linfocitos, se puede estudiar la citotoxicidad de los linfocitos T en un ensayo de liberación de ^{51}Cr según se describe, por ejemplo, en Palladino *et al.*, 1987, *Cancer Res.* 47:5074-5079. En resumen, el cultivo mixto de linfocitos se añade a una suspensión de células diana para obtener diferentes relaciones efector:diana (E:D) (generalmente de 1:1 a 40:1). Las células diana se marcan previamente incubando 1×10^6 células diana en medio de cultivo que contiene 500 μCi de ^{51}Cr por mL durante una hora a 37 °C. Las células se lavan tres veces después de marcarlas. Cada punto del ensayo (relación E:D) se lleva a cabo por triplicado y se incorporan los controles apropiados para medir la liberación espontánea de ^{51}Cr (no se añaden linfocitos al ensayo) y un 100% de liberación (células lisadas con detergente). Después de incubar las mezclas de células durante 4 horas, las células se sedimentan por centrifugación a 200 g durante 5 minutos. La cantidad de ^{51}Cr liberado en el sobrenadante se mide con un contador gamma. La toxicidad porcentual se mide como cpm en la muestra de prueba menos las cpm liberadas de manera espontánea, dividido entre las cpm totales liberadas por el detergente menos las cpm liberadas de manera espontánea.

En otra realización, se puede utilizar un ensayo ELISPOT para medir la liberación de citocina *in vitro* por los linfocitos T, después de la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un Agente Terapéutico. La liberación de citocinas se

detecta con anticuerpos que son específicos para una citocina en particular, por ejemplo, interleucina-2, factor de necrosis tumoral γ o interferón- γ (véase, por ejemplo, Scheibenbogen *et al.*, 1997, *Int. J. Cancer* 71:932-936). El ensayo se lleva a cabo en una placa de microtitulación que ha sido recubierta previamente con un anticuerpo específico para una citocina de interés que captura la citocina secretada por los linfocitos T. Después de la incubación de los linfocitos T durante 24-48 horas en los pocillos recubiertos, los linfocitos T se retiran y son reemplazados por un segundo anticuerpo marcado que reconoce un epítipo diferente en la citocina. Después de un lavado exhaustivo para eliminar el anticuerpo no unido, se añade a la placa sustrato enzimático que produce un producto de reacción coloreado. Se cuenta la cantidad de células productoras de citocina en el microscopio. Este método tiene las ventajas de un tiempo de ensayo corto y sensibilidad, sin necesidad de un gran número de linfocitos T citotóxicos.

En algunos aspectos, la respuesta inmunitaria inducida o potenciada por un Agente Terapéutico es potenciada o aumentada en al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 11 veces o 12 veces, con respecto a una respuesta inmunitaria provocada por un control negativo tal como se determina mediante cualquier ensayo conocido en la técnica. En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria inducida por el Agente Terapéutico es potenciada en al menos 0,5-2 veces, al menos 2-5 veces, al menos 5-10 veces, al menos 10-50 veces, al menos 50-100 veces, al menos 100-200 veces, al menos 200-300 veces, al menos 300-400 veces o al menos 400-500 veces, con respecto a la respuesta inmunitaria inducida por un control negativo tal como se determina mediante cualquier método conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el ensayo utilizado para evaluar la respuesta inmunitaria mide el nivel de producción de anticuerpos, producción de citocinas o citotoxicidad celular, y tales ensayos son muy conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el ensayo utilizado para medir la respuesta inmunitaria es un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) que determina los niveles de anticuerpos o citocinas, un ensayo ELISPOT que determina la liberación de citocinas o un ensayo de liberación de ^{51}Cr que determina la citotoxicidad celular.

En algunas realizaciones, el Agente Terapéutico induce o potencia una respuesta inmunitaria en un sujeto que se mide mediante el título del anticuerpo en el suero del sujeto, y el título del anticuerpo es al menos de 0,2 a 5 veces, de 5 a 20 veces, de 10 a 30 veces, de 20 a 50 veces, de 50 a 200 veces, de 100 a 500, de 200 a 1000 veces o de 500 a 2000 veces mayor en comparación con el título del anticuerpo en el suero de un sujeto al que se le administró un control negativo. En algunas realizaciones, el título medio del anticuerpo en el suero contra un antígeno, en el sujeto al que se le administró el Agente Terapéutico aumenta en al menos 0,5-2 veces, al menos 2-5 veces, al menos 5-10 veces, al menos 10-50 veces, al menos 50-100 veces, al menos 100-200 veces, al menos 200-300 veces, al menos 300-400 veces o al menos 400-500 veces, con respecto al título medio del anticuerpo en el suero en el sujeto al que se le administró un control negativo, tal como se determina mediante métodos muy conocidos en la técnica.

En otra realización, en la presente se proporcionan métodos para administrar Agentes Terapéuticos para inducir o potenciar el nivel de producción o secreción de citocinas, por ejemplo, interferón- γ , (que puede ser 0,5 a 500 veces mayor) en comparación con el nivel de producción o secreción de citocinas en una muestra de control negativo. En algunas realizaciones, el Agente Terapéutico induce o potencia una respuesta inmunitaria que se mide mediante un aumento de la liberación de citocinas, y la concentración de citocinas es al menos de 0,2 a 5 veces, de 5 a 20 veces, de 10 a 30 veces, de 20 a 50 veces, de 50 a 200 veces, de 100 a 500, de 200 a 1000 veces o de 500 a 2000 veces mayor en comparación con la concentración de citocinas de un control negativo. En algunas realizaciones, la concentración media de citocinas en el suero de muestras obtenidas de un sujeto que recibió el Agente Terapéutico aumenta en al menos 0,5-2 veces, al menos 2-5 veces, al menos 5-10 veces, al menos 10-50 veces, al menos 50-100 veces, al menos 100-200 veces, al menos 200-300 veces, al menos 300-400 veces o al menos 400-500 veces, con respecto a la concentración media de citocinas en el suero de muestras obtenidas de un sujeto al que se le administró un control negativo, tal como se determina mediante métodos bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el control negativo pueden ser muestras del sujeto antes de la administración del Agente Terapéutico.

En algunas realizaciones, el Agente Terapéutico induce o potencia la proliferación de linfocitos NK en un sujeto en al menos de 0,2 a 5 veces, de 5 a 20 veces, de 10 a 30 veces, de 20 a 50 veces, de 50 a 200 veces, de 100 a 500, de 200 a 1000 veces o de 500 a 2000 veces más respecto a la proliferación de linfocitos NK en un control negativo. En algunas realizaciones, el Agente Terapéutico induce o potencia la proliferación de linfocitos T en un sujeto en al menos de 0,2 a 5 veces, de 5 a 20 veces, de 10 a 30 veces, de 20 a 50 veces, de 50 a 200 veces, de 100 a 500, de 200 a 1000 veces o de 500 a 2000 veces más respecto a la proliferación de linfocitos T en un control negativo, tal como se determina mediante métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, citometría de flujo, tinción con CFSE e incorporación de ^3H -timidina.

El aumento en la respuesta inmunitaria de anticuerpos (humoral) o celular inducida por una cantidad eficaz del Agente Terapéutico se puede evaluar empleando diversos métodos muy conocidos en la técnica.

5.10.2 Modelos animales

Los Agentes Terapéuticos se analizan *in vivo* preferentemente para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, en una realización, se puede administrar un Agente Terapéutico a un animal simultáneamente con el comienzo de una enfermedad o trastorno en el animal. En otra realización, se puede administrar un Agente Terapéutico al animal antes del comienzo de una enfermedad o trastorno en el animal. En otra

realización, se puede administrar un Agente Terapéutico al animal después del comienzo de una enfermedad o trastorno en el animal. En una realización, el Agente Terapéutico se administra al animal más de una vez. En otra realización, el Agente Terapéutico se administra combinado con otra terapia.

5 Los Agentes Terapéuticos que se pueden estudiar en sistemas modelo en animales incluyen, sin carácter limitante, ratas, ratones, pollos, vacas, monos, cerdos, cabras, abejas, perros, conejos, cobayas, etc. En una realización, los Agentes Terapéuticos se estudian en un sistema modelo en ratón. Tales sistemas modelo son utilizados ampliamente y muy conocidos por los expertos en la técnica.

10 La actividad antineoplásica de un Agente Terapéutico se puede determinar utilizando diversos modelos en animales experimentales para el estudio del cáncer, muy conocidos en la técnica como se describe, por ejemplo, en *Relevance of Tumor Models for Anticancer Drug Development* (1999, eds. Fiebig y Burger); *Contributions to Oncology* (1999, Karger); *The Nude Mouse in Oncology Research* (1991, eds. Boven y Winograd); y *Anticancer Drug Development Guide* (1997 ed. Teicher).

15 Se pueden utilizar modelos en animales de cáncer para evaluar la eficacia de un Agente Terapéutico o una composición de este. Los ejemplos no limitantes de modelos en animales para cáncer de pulmón incluyen, sin carácter limitante, los modelos en animales de cáncer de pulmón descritos por Zhang y Roth (1994, *In vivo* 8(5):755-69) y un modelo en ratón transgénico con la función de p53 alterada (véase, por ejemplo, Morris *et al.*, 1998, *J La State Med Soc* 150(4):179-85).

20 Un ejemplo de un modelo en animal para cáncer de mama incluye, sin carácter limitante, un ratón transgénico que sobreexpresa la ciclina D1 (véase, por ejemplo, Hosokawa *et al.*, 2001, *Transgenic Res* 10(5):471-8). Un ejemplo de un modelo en animales para cáncer de colon incluye, sin carácter limitante, un ratón con desactivación tanto de TCR- β como de p53 (véase, por ejemplo, Kado *et al.*, 2001, *Cancer Res* 61(6):2395-8). Los ejemplos de modelos en animales para cáncer pancreático incluyen, sin carácter limitante, un modelo metastásico de adenocarcinoma pancreático murino

25 Panc02 (véase, por ejemplo, Wang *et al.*, 2001, *Int J Pancreatol* 29(1):37-46) y ratones nu-nu con generación de tumores pancreáticos subcutáneos (véase, por ejemplo, Ghaneh *et al.*, 2001, *Gene Ther* 8(3):199-208). Los ejemplos de modelos animales para linfoma no hodgkiniano, incluyen, sin carácter limitante, un ratón con inmunodeficiencia severa combinada («SCDI», por sus siglas en inglés) (véase, por ejemplo, Bryant *et al.*, 2000, *Lab Invest* 80(4):553-73) y un ratón transgénico IgHmu-HOX11 (véase, por ejemplo Hough *et al.*, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA* 95(23):13853-8). Un ejemplo de un modelo

30 en animales para cáncer esofágico incluye, sin carácter limitante, un ratón transgénico para el oncogén E7 del virus del papiloma humano tipo 16 (véase, por ejemplo, Herber *et al.*, 1996, *J Virol* 70(3):1873-81). Los ejemplos de modelos animales para carcinomas colorrectales incluyen, sin carácter limitante, modelos en ratón Apc (véanse, por ejemplo Fodde y Smits, 2001, *Trends Mol Med* 7(8):369-73 y Kuraguchi *et al.*, 2000, *Oncogene* 19(50):5755-63).

35 Para los modelos en animales de enfermedades infecciosas, se puede evaluar la eficacia de un Agente Terapéutico respecto a un control negativo en animales infectados con el virus. Las muestras obtenidas de estos animales (por ejemplo, muestras de suero, orina, esputo, semen, saliva, plasma o tejido) se pueden estudiar para determinar la potenciación de la función inmunitaria, por ejemplo, potenciación de la liberación de citocinas, potenciación de la producción de anticuerpos, proliferación de linfocitos T, proliferación de linfocitos NK, con métodos muy conocidos en la

40 técnica y descritos en la presente. Las muestras obtenidas de estos animales (por ejemplo, muestras de suero, orina, esputo, semen, saliva, plasma o tejido) también se pueden estudiar para determinar la reducción de la replicación viral mediante métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, los que miden la replicación viral alterada (según se determina, por ejemplo, mediante formación de placa) o la producción de proteínas virales (según se determina, por ejemplo, mediante inmunoelectrotransferencia, ELISA o análisis por citometría de flujo) o de ácidos nucleicos virales

45 (según se determina, por ejemplo, mediante RT-PCR, análisis por transferencia Northern o transferencia de Southern). Para la cuantificación del virus en muestras de tejidos, las muestras de tejidos se homogeneizan en solución salina tamponada con fosfato (PBS), y las diluciones de los homogeneizados clarificados se adsorben durante 1 hora a 37 °C sobre monocapas de células (por ejemplo, células Vero, CEF o MDCK). En otros ensayos, se llevan a cabo evaluaciones histopatológicas después de la infección, preferentemente evaluaciones del órgano u órganos que se sabe que el virus

50 ataca para infectarlos. La inmunohistoquímica viral se puede llevar a cabo utilizando un anticuerpo monoclonal específico para el virus. Los ejemplos no limitantes de modelos en animales descritos a continuación se pueden adaptar para otros sistemas virales.

55 Se pueden emplear diversos modelos en animales de enfermedades infecciosas que son muy conocidos en la técnica para evaluar la eficacia de los Agentes Terapéuticos para prevenir, tratar y/o manejar enfermedades infecciosas, por ejemplo: se describen modelos en ratón del virus del herpes simple (VHS) en Crute *et al.*, *Nature Medicine*, 2002, 8:386-391 y Bolger *et al.*, *Antiviral Res.*, 1997, 35:157-165; se describen modelos en cobaya de VHS en Chen *et al.*, *Virology*, 23 de noviembre de 2004, 1:11; se describen modelos en animales de citomegalovirus de ratón (CMVR) y citomegalovirus humano (CMVH) en Kern *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48:4745-4753; se describen modelos en cobaya de CMV en Bourne *et al.*, *Antiviral Res.*, 2000, 47:103-109, Bravo *et al.*, *Antiviral Res.*, 2003, 60:41-49 y Bravo *et al.*, *J. Infectious Diseases*, 2006, 193:591-597; se describen modelos en animales del virus de influenza en Sidwell *et al.*, *Antiviral Res.*, 2000, 48:1-16; y McCauley *et al.*, *Antiviral Res.*, 1995, 27:179-186; se describen modelos en ratón del virus de la hepatitis B (VHB) en Cavanaugh *et al.*, *J. Virol.*, 1997, 71:3236-3243 y Guidotti *et al.*, *J. Virol.*, 1995, 69:6158-6169; se describen modelos en ratón del virus de la hepatitis C (VHC) en Zhu *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemother.*, 2006,

60

50:3260-3268, Bright *et al.*, *Nature*, 2005, 436:973-978, Hsu *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 2003, 21:519-525, Ilan *et al.*, *J. Infect. Dis.* 2002, 185:153-161, Kneteman *et al.*, *Hepatology*, 2006, 43:1346-1353, Mercer *et al.*, *Nat. Med.*, 2001, 7:927-933 y Wu *et al.*, *Gastroenterology*, 2005, 128:1416-1423; se describen modelos en animales de VIH en Ayash-Rashkovsky *et al.*, *FASEB J.*, 2005, 19:1149-1151, Mosier *et al.*, *Semin. Immunol.*, 1996, 8:255-262, Mosier *et al.*, *Hosp. Pract. (Off Ed.)*, 1996, 31:41-48, 53-55, 59-60, Bonyhadi *et al.*, *Mol. Med. Today*, 1997, 3:246-253, Jolicoeur *et al.*, *Leukemia*, 1999, 13:S78-S80, Browning *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94:14637-14641, y Sawada *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1998, 187:1439-1449, y Schito *et al.*, *Curr. HIV Res.*, 2006, 4:379-386.

También se pueden utilizar otros modelos en animales para infecciones virales con el fin de evaluar la eficacia de un Agente Terapéutico, o una composición de este, por ejemplo, modelos en animales para infecciones virales tales como enfermedades asociadas a VEB, gammaherpesvirus, mononucleosis infecciosa, virus de la inmunodeficiencia del simio («VIS»), infección por el virus de la enfermedad de Borna, hepatitis, infección por el virus de la varicela, neumonitis viral, patogenia del virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia felina («VIF»), infección por VLTH de tipo 1, rotavirus humanos y herpes genital (véanse, por ejemplo, Hayashi *et al.*, 2002, *Histol Histopathol* 17(4):1293-310; Arico *et al.*, 2002, *J Interferon Cytokine Res* 22(11):1081-8; Flano *et al.*, 2002, *Immunol Res* 25(3):201-17; Saueremann, 2001, *Curr Mol Med* 1(4):515-22; Pletnikov *et al.*, 2002, *Front Biosci* 7:d593-607; Engler *et al.*, 2001, *Mol Immunol* 38(6):457-65; White *et al.*, 2001, *Brain Pathol* 11(4):475-9; Davis y Matalon, 2001, *News Physiol Sci* 16:185-90; Wang, 2001, *Curr Top Microbiol Immunol.* 258:201-19; Phillips *et al.*, 2000, *J Psychopharmacol.* 14(3):244-50; Kazanji, 2000, *AIDS Res Hum Retroviruses.* 16(16):1741-6; Saif *et al.*, 1996, *Arch Virol Suppl.* 12:153-61; y Hsiung *et al.*, 1984, *Rev Infect Dis.* 6(1):33-50).

Otros modelos en animales de infecciones respiratorias virales incluyen, sin carácter limitante, VPI (véase, por ejemplo, Shephard *et al.*, 2003 *Res Vet Sci* 74(2): 187-190; Ottolini *et al.*, 2002 *J Infect Dis* 186(12): 1713-1717) y VRS (véase, por ejemplo, Culley *et al.*, 2002 *J Exp Med* 196(10): 1381-1386; y Curtis *et al.*, 2002 *Exp Biol Med* 227(9): 799-802).

También se puede estudiar la capacidad del Agente Terapéutico, una composición de este o una terapia combinada que comprende el Agente Terapéutico para disminuir el tiempo de duración de una infección viral.

También se pueden utilizar modelos en animales de infecciones bacterianas para evaluar la eficacia de un Agente Terapéutico o una composición de este. Se han desarrollado modelos en animales para infecciones bacterianas tales como la infección por *H. pylori*, micoplasmosis genital, colangitis esclerosante primaria, cólera, infección pulmonar crónica con *Pseudomonas aeruginosa*, enfermedad de los legionarios, enfermedad de úlcera gastroduodenal, meningitis bacteriana, infección gástrica por *Helicobacter*, otitis media neumocócica, neuritis alérgica experimental, neuropatía leprosa, infección micobacteriana, endocarditis, enteritis asociada con *Aeromonas*, infección por *Bacteroides fragilis*, sífilis, endocarditis estreptocócica, osteomielitis hematógena aguda, fiebre fluvial japonesa humana, síndrome de choque tóxico, infecciones anaeróbicas, infecciones por *Escherichia coli* e infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (véanse, por ejemplo, Sugiyama *et al.*, 2002, *J Gastroenterol.* 37 Supl 13:6-9; Brown *et al.*, 2001, *Am J Reprod Immunol.* 46(3):232-41; Vierling, 2001, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 15(4):591-610; Klose, 2000, *Trends Microbiol.* 8(4):189-91; Stotland *et al.*, 2000, *Pediatr Pulmonol.* 30(5):413-24; Brown *et al.*, 2000, *Immunopharmacology* 48(3):249-52; Lee, 2000, *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 14(1):75-96; Koedel y Pfister, 1999, *Infect Dis Clin North Am.* 13(3):549-77; Nedrud, 1999, *FEMS Immunol Med Microbiol.* 24(2):243-50; Prellner *et al.*, 1999, *Microb Drug Resist.* 5(1):73-82; Vriesendorp, 1997, *J Infect Dis.* 176 Supl 2:S164-8; Shetty y Antia, 1996, *Indian J Lepr.* 68(1):95-104; Balasubramanian *et al.*, 1994, *Immunobiology* 191(4-5):395-401; Carbon *et al.*, 1994, *Int J Biomed Comput.* 36(1-2):59-67; Haberberger *et al.*, 1991, *Experientia.* 47(5):426-9; Onderdonk *et al.*, 1990, *Rev Infect Dis.* 12 Supl 2:S169-77; Wicher y Wicher, 1989, *Crit Rev Microbiol.* 16(3):181-234; Scheld, 1987, *J Antimicrob Chemother.* 20 Supl A:71-85; Emslie y Nade, 1986, *Rev Infect Dis.* 8(6):841-9; Ridgway *et al.*, 1986, *Lab Anim Sci.* 36(5):481-5; Quimby y Nguyen, 1985, *Crit Rev Microbiol.* 12(1):1-44; Onderdonk *et al.*, 1979, *Rev Infect Dis.* 1(2):291-301; Smith, 1976, *Ciba Found Symp.* (42):45-72, y Taylor-Robinson, 1976, *Infection.* 4(1 Suppl):4-8).

Se puede estudiar la capacidad del Agente Terapéutico o una composición de este o de una terapia combinada que comprende el Agente Terapéutico para disminuir el tiempo de duración de una infección bacteriana, por ejemplo, una infección respiratoria bacteriana, en al menos un 25%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 75%, al menos un 85%, al menos un 95%, o al menos un 99% con respecto a un control negativo, utilizando métodos muy conocidos en la técnica.

Se puede evaluar la eficacia de los Agentes Terapéuticos o composiciones de estos para la prevención, tratamiento y/o manejo de una infección fúngica en modelos en animales para tales infecciones. Se han desarrollado modelos en animales para infecciones fúngicas tales como infecciones por *Candida*, zigomicosis, mastitis por *Candida*, tricosporonosis progresiva diseminada con tricosporonemia latente, candidiasis diseminada, paracoccidioidomicosis pulmonar, aspergilosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis criptocócica, meningoencefalitis por coccidioides y vasculitis cerebroespinal, infección por *Aspergillus niger*, queratitis por *Fusarium*, micosis del seno paranasal, endocarditis por *Aspergillus fumigatus*, discondroplasia tibial, vaginitis por *Candida glabrata*, candidiasis orofaríngea, enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X, tricofitosis, candidiasis cutánea, placentitis micótica, tricosporonosis diseminada, aspergilosis broncopulmonar alérgica, queratitis micótica, infección por *Cryptococcus neoformans*, peritonitis fúngica, infección por *Curvularia geniculata*, endoftalmítis estafilocócica, esporotricosis y dermatofitosis (véanse, por

ejemplo, Arendrup *et al.*, 2002, *Infection* 30(5):286-91; Kamei, 2001, *Mycopathologia* 152(1):5-13; Guhad *et al.*, 2000, *FEMS Microbiol Lett.* 192(1):27-31; Yamagata *et al.*, 2000, *J Clin Microbiol.* 38(9):32606; Andrutis *et al.*, 2000, *J Clin Microbiol.* 38(6):2317-23; Cock *et al.*, 2000, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42(2):59-66; Shibuya *et al.*, 1999, *Microb Pathog.* 27(3):123-31; Beers *et al.*, 1999, *J Lab Clin Med.* 133(5):423-33; Najvar *et al.*, 1999, *Antimicrob Agents Chemother.* 43(2):413-4; Williams *et al.*, 1988, *J Infect Dis.* 178(4):1217-21; Yoshida, 1988, *Kansenshogaku Zasshi.* junio de 1998; 72(6):621-30; Alexandrakis *et al.*, 1998, *Br J Ophthalmol.* 82(3):306-11; Chakrabarti *et al.*, 1997, *J Med Vet Mycol.* 35(4):295-7; Martin *et al.*, 1997, *Antimicrob Agents Chemother.* 41(1):13-6; Chu *et al.*, 1996, *Avian Dis.* 40(3):715-9; Fidel *et al.*, 1996, *J Infect Dis.* 173(2):425-31; Cole *et al.*, 1995, *FEMS Microbiol Lett.* 15;126(2):177-80; Pollock *et al.*, 1995, *Nat Genet.* 9(2):202-9; Uchida *et al.*, 1994, *Jpn J Antibiot.* 47(10):1407-12; Maebashi *et al.*, 1994, *J Med Vet Mycol.* 32(5):349-59; Jensen y Schonheyder, 1993, *J Exp Anim Sci.* 35(4):155-60; Gokaslan y Anaissie, 1992, *Infect Immun.* 60(8):3339-44; Kurup *et al.*, 1992, *J Immunol.* 148(12):3783-8; Singh *et al.*, 1990, *Mycopathologia.* 112(3):127-37; Salkowski y Balish, 1990, *Infect Immun.* 58(10):3300-6; Ahmad *et al.*, 1986, *Am J Kidney Dis.* 7(2):153-6; Altire-Werber E, Edberg SC, 1985, *Mycopathologia.* 89(2):69-73; Kane *et al.*, 1981, *Antimicrob Agents Chemother.* 20(5):595-9; Barbee *et al.*, 1977, *Am J Pathol.* 86(1):281-4; y Maestroni *et al.*, 1973, *Am J Vet Res.* 34(6):833-6). Modelos en animales para infecciones respiratorias fúngicas como por *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, aspergilosis pulmonar invasiva, *Pneumocystis carinii*, criptococosis pulmonar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cunninghamella bertholletia* (véanse, por ejemplo, Aratani *et al.*, 2002 *Med Mycol* 40(6):557-563; Bozza *et al.*, 2002 *Microbes Infect* 4(13): 1281-1290; Kurup *et al.*, 2002 *Int Arch Allergy Immunol* 129(2):129-137; Hori *et al.*, 2002 *Eur J Immuno* 32(5): 1282-1291; Rivera *et al.*, 2002 *J Immuno* 168(7): 3419-3427; Vassallo *et al.*, 2001, *Am J Respir Cell Mol Biol* 25(2): 203-211; Wilder *et al.*, 2002 *Am J Respir Cell Mol Biol* 26(3): 304-314; Yonezawa *et al.*, 2000 *J Infect Chemother* 6(3): 155-161; Cacciapuoti *et al.*, 2000 *Antimicrob Agents Chemother* 44(8): 2017-2022; y Honda *et al.*, 1998 *Mycopathologia* 144(3):141-146).

Se puede estudiar la capacidad de los Agentes Terapéuticos o composiciones de estos para disminuir el tiempo de duración de la infección respiratoria fúngica en al menos un 25%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 75%, al menos un 85%, al menos un 95% o al menos un 99%. Se pueden utilizar técnicas conocidas por los expertos en la técnica para analizar la función de los Agentes Terapéuticos o composiciones de estos *in vivo*.

6. EJEMPLOS

6.1 Ejemplo 1. Estudio que evalúa la toxicidad, los niveles plasmáticos de IL-15 y los parámetros inmunológicos en macacos rhesus después de inyecciones subcutáneas de IL-15/sIL-15R α en diferentes dosis

Este ejemplo describe un estudio de aumento escalonado de la dosis realizado para evaluar la toxicidad, la inmunogenicidad y los efectos sobre la homeostasis del sistema inmunitario de IL-15/IL-15R α soluble humano, después de inyecciones subcutáneas. IL-15/IL-15R α soluble, un heterodímero ligado de manera no covalente pero estable de IL-15 y la forma soluble de IL-15R α , se preparó de la siguiente manera. Se transfectaron células HEK 293T humanas con un constructo de expresión de ácido nucleico para IL-15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 23) combinado con un constructo de expresión de ácido nucleico para IL-15R α (por ejemplo, la SEQ ID NO: 25). Se purificaron los complejos de IL-15/IL-15R α soluble compuestos por IL-15 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 24 o la SEQ ID NO: 1 sin el péptido señal) e IL-15R α (por ejemplo, la SEQ ID NO:33). En este ejemplo, el complejo de IL-15/IL-15R α soluble (denominado de otra manera IL-15 heterodimérico o heterodímero de IL-15) estuvo compuesto por IL-15 (la SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15R α soluble (la SEQ ID NO: 33). Como se indica en la Tabla 1, el Grupo 1 incluyó 2 macacos rhesus que recibieron 6 inyecciones s.c. de IL-15/IL-15R α soluble en una dosis de 1 μ g/kg los días 0, 2, 4, 7, 9 y 11. El Grupo 2 incluyó 2 macacos rhesus que recibieron 6 inyecciones s.c. de IL-15/sIL-15R α en una dosis de 20 μ g/kg los días 0, 2, 4, 7, 9 y 11. El Grupo 3 incluyó 2 macacos rhesus que recibieron 6 inyecciones s.c. de IL-15/ IL-15R α soluble en una dosis de 50 μ g/kg los días 0, 2, 4, 7, 9 y 11.

Tabla 1. Diseño del estudio para evaluar la toxicidad, inmunogenia y efectos inmunológicos del heterodímero de IL-15/IL-15R α después de inyecciones s.c. repetidas.

Grupo	Tratamiento	Dosis (μ g/kg/inyección)	Vía de administración	Duración del tratamiento	Dosis total/ciclo	N.º de ciclos	N.º de macacos rhesus
1	IL-15/IL-15R α	1	s.c.	12 días (s.c. días 0, 2, 4, 7, 9 y 11)	6	1	2
2	IL-15/IL-15R α	20	s.c.	12 días (s.c. días 0, 2, 4, 7, 9 y 11)	6	1	2
3	IL-15/IL-15R α	50	s.c.	12 días (s.c. días 0, 2, 4, 7, 9 y 11)	6	1	2

6 macacos se sedaron y recibieron IL-15/sIL-15R α (2 animales/dosis) en 0,5 mL de solución salina (PBS) por vía s.c. Se controlaron en el tiempo la presión arterial y la temperatura. No se observaron cambios en la presión arterial ni la temperatura de los animales, con la siguiente excepción: un animal (P995) que estaba recibiendo 50 μ g/kg tuvo temperatura elevada después de la tercera inyección, que alcanzó los 105 °F 6 horas después del tratamiento y aún seguía elevada a 104 °F después de 24 horas. Todos los animales salieron de la anestesia 1 hora después de las inyecciones y se recuperaron normalmente.

Se les extrajo sangre 0, 6, 8, 12 y 24 horas después de la primera y la última inyecciones s.c. y 0 y 6 horas después de la segunda, tercera y cuarta inyecciones s.c. Se evaluó la concentración de IL-15 humana en el plasma de los macacos utilizando un inmunoensayo colorimétrico (Quantikine para IL-15 humana, R&D Systems), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los resultados se presentan en la Tabla 2 y la Figura 4. La Figura 4 muestra los niveles plasmáticos de IL-15 en 6 macacos que recibieron inyecciones del heterodímero de IL-15 con aumentos escalonados de la dosis.

15 **Tabla 2. Niveles plasmáticos de IL-15 en 6 macacos que recibieron inyecciones de heterodímero de IL-15 con aumentos escalonados de la dosis de 1 μ g/kg, 20 μ g/kg y 50 μ g/kg.**

IL-15 plasmática (en pg/mL)						
Animal:	P942 50 μ g	P995 50 μ g	P990 20 μ g	P999 20 μ g	P950 1 μ g	P994 1 μ g
Horas						
0	9,1	8,6	8	9,8	8,2	8,2
6	6978	15320,6	3180,3	7427	53,2	58,2
8	8520,5	18173,6	2122,9	4742,5	39,1	40,1
12	7320,1	10657,4	1872,4	4395,8	25,4	36,7
24	4350	10828,5	1947,5	2266,5	27,1	44,3
48	1114,5	887,8	370,9	283,4	9,9	13,8
54	4530,4	14741,8	2872,1	12031,1	82,3	114,6
96	39	105,9	30,4	13,6	6,9	11,8
120	18,9	14,1	7,5	309,1	7,6	9,8
126	630	2285	619,6	4715,7	71,4	164
168	49,8	97,9	5,9	11,5	6,3	7,4
174	895,5	1597,5	376,9	1099,7	49,6	65,1
216	57,3	293,7	8,5	6,9	6,5	9,9
222	1746,2	2303	624,7	384,6	37,6	93,4
264	24,5	8,5	4,3	7,6	5	20,5
270	86,6	1400,6	1444,6	607,6	39,2	233
272	39,9	867,8	540,6	612,7	31,6	191
276	45,9	833,6	560,2	855,1	15,3	111,3
288	34,3	381,7	202,6	594,6	7,4	26,1
312	17,1	9,5			5,7	
336			3,7	6,2		7,6

20 Se controlaron y evaluaron el hemograma y los subconjuntos de linfocitos de todos los animales, antes, durante y después de la administración del heterodímero de IL-15. Se tomaron muestras de PBMC de los macacos antes, durante y después de la administración del heterodímero de IL-15 y se tiñeron con anticuerpos que se unían a CD3, CD4, CD8 y CD16, y se examinaron por citometría de flujo. Los resultados se presentan en la Figura 5. Todas las dosis del heterodímero de IL-15 dieron como resultado un aumento de 4 a 8 veces en el recuento absoluto de linfocitos NK que fue máximo entre el día 7 y 14 después del inicio del tratamiento. Estos resultados sugieren que los linfocitos NK responden a un nivel menor de IL-15, e incluso una dosis de 1 μ g/kg es suficiente para inducir una marcada expansión. El recuento absoluto de linfocitos T CD8+ en sangre periférica también aumentó, pero de manera dependiente de la dosis. La dosis más alta de IL-15 que dio como resultado niveles plasmáticos máximos de más de 10 ng/mL mostró un aumento de 10 veces en los recuentos absolutos de linfocitos T CD8. La Figura 5 muestra el aumento respecto el valor inicial de linfocitos NK y linfocitos T CD8 en sangre periférica de 6 macacos que recibieron inyecciones de heterodímero de IL-15 con un aumento escalonado de la dosis de 1 μ g/kg, 20 μ g/kg y 50 μ g/kg.

Los animales se sacrificaron el día 14 después de la primera inyección (3 días después de la última inyección) y se les practicó un análisis inmunofenotípico en diferentes tejidos. Los resultados se presentan en la Figura 6. La Figura 6 muestra la proliferación de linfocitos dependiente de la dosis en diferentes tejidos, después de la administración s.c. del heterodímero de IL-15. El tratamiento con el heterodímero de IL-15 dio como resultado una gran expansión de linfocitos CD8, NK y linfocitos T TCR gammadelta en los ganglios linfáticos, sangre periférica, hígado y bazo. En todos los tejidos analizados, todos los subconjuntos de linfocitos respondieron a IL-15 de manera dependiente de la dosis (Figura 6).

La administración de dosis de 1, 5, 20 y 50 µg/kg s.c. de IL-15 heterodimérica a los macacos, mostró que IL-15 heterodimérica es bien tolerada en los macacos y no se observaron efectos secundarios importantes. Uno de los dos macacos que recibieron dosis de 50 µg/kg del heterodímero de IL-15 presentó ganglios linfáticos agrandados (axilares y mesentéricos) en la autopsia.

6.2 Ejemplo 2. Estudio de aumento escalonado de la dosis

Este ejemplo describe un estudio de aumento escalonado de la dosis para evaluar los efectos del aumento escalonado de la dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα soluble humano en macacos individuales. El complejo de IL-15/IL-15Rα soluble utilizado en este estudio está compuesto de IL-15 (SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15Rα soluble (SEQ ID NO: 33). El complejo se produce como se ha descrito en el Ejemplo 1, anteriormente. A cada uno de los macacos rhesus se le administraron inyecciones subcutáneas del complejo de IL-15/IL-15Rα soluble con las siguientes dosis de 2 µg/kg, 4 µg/kg, 8 µg/kg, 16 µg/kg, 32 µg/kg, 64 µg/kg de IL-15 determinadas en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra una vez tres veces a la semana durante dos semanas (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes).

Se controlaron a lo largo del tiempo la presión sanguínea y la temperatura de los macacos. Se extrajo sangre antes y después de la primera y última inyecciones subcutáneas (por ejemplo, 0, 6, 8, 12 y 24 horas después de las últimas inyecciones) y antes y después de las otras inyecciones (por ejemplo, 0 y 6 horas después de las inyecciones). Se evalúa la concentración de IL-15 humana en el plasma de los macacos utilizando un inmunoensayo colorimétrico (Quantikine para IL-15 humana, R&D Systems), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

6.3 Ejemplo 3. Carga viral plasmática de VIH

Se realizó la administración de dos ciclos de 6 inyecciones SC cada una de hetIL-15 (IL-15/IL-15Rα) (5 µg/kg por dosis, 3x a la semana, LMV LMV, calculadas como equivalente de IL-15 monocatenaria) en 8 macacos. El hetIL-15 utilizado en este estudio está compuesto de IL-15 (SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15Rα soluble (SEQ ID NO: 33). El hetIL-15 se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 1, anteriormente. No hubo cambios en la presión sanguínea o temperatura después del tratamiento, mientras que los linfocitos T y linfocitos NK mostraron una potenciación de la proliferación y un aumento en el número. El uso de animales infectados por VIH permitió la evaluación del efecto del tratamiento de hetIL-15 en la carga viral. No se detectaron cambios en la carga viral, lo que sugiere que el tratamiento con IL-15 es seguro en el contexto de la infección por VIH.

Se vacunó previamente a los animales contra VIH y posteriormente fueron expuestos a VIH y se infectaron. En el momento de la inyección de hetIL-15, los animales estaban sanos, su sistema inmunitario era normal y la carga viral en el plasma no era detectable, para la mayoría de los animales. No se observaron cambios en la carga viral como consecuencia del tratamiento con hetIL-15. Los niveles de carga viral antes y durante el tratamiento se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Carga viral (copias de ARN viral/mL de plasma)

	DÍA - 31	DÍA 14	DÍA 28
Fecha:	6/12/12	7/27/12	8/10/12
P949	<50	<50	<50
P966	<50	<50	<50
P981	2742	1865	<50
P968	<50	<50	2996
P976	<50	<50	<50
P952	<50	<50	<50
P971	<50	<50	<50
P983	828	<50	<50

6.4 **Ejemplo 4. Medida de la actividad de IL-15 utilizando células NK92 en un bioensayo**

Este ejemplo describe una prueba para estudiar la bioactividad de IL-15 en un ensayo de proliferación celular utilizando la línea celular NK92. Las células NK92 son linfoblastos humanos de un linfoma no hodgkiniano maligno, que requiere señales de citocinas para su crecimiento y se puede mantener en medio que esté complementado con IL-2 o IL-15.

La línea celular NK92 se cultivó en medio complementado con IL-2 más IL-15 Hoffmann-La Roche a 37 °C y un 5% de CO₂. El día antes del ensayo, se recolectaron las células, se lavaron, se contaron y se volvieron a cultivar en medio sin IL-2 o IL-15. Las concentraciones del clon estándar de referencia de IL-15/IL-15R α 19.7 y la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 fueron 1000 μ g/mL y 576 μ g/mL, respectivamente. Tanto el clon estándar de referencia de IL-15/IL-15R α 19.7 como la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 se diluyeron en serie para producir 9 concentraciones diferentes: 25 ng/mL, 10 ng/mL, 4 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL, 0,5 ng/mL, 0,25 ng/ml, 0,05 ng/mL y 0,01 ng/mL. Se realizó una prueba para comparar la bioactividad del clon estándar de referencia de IL-15/IL-15R α 19.7 y la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 cultivando células NK-92 con las 9 concentraciones de IL-15/IL-15R α . El ensayo se configuró con pocillos por triplicado para cada dilución de prueba. Cada placa se configuró de acuerdo con el mapa de la placa en la Tabla 4.

Tabla 4. Tabla mapa para el bioensayo con NK92.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Medio											
B		Est.										
C		25	10	4	2	1	0,5	0,25	0,05	0,01	0	
D												
E		Muestra de										
F		25	10	4	2	1	0,5	0,25	0,05	0,01	0	
G												
H	Medio											

Se llevaron a cabo dos ensayos en fechas diferentes. El Ensayo ID 11362 se configuró en un total de 4 placas, y el Ensayo ID 11436 se configuró en un total de 2 placas. Después de cultivar durante 72 horas a 37 °C, se añadió MTT a cada pocillo del cultivo, y las placas se volvieron a colocar en la incubadora durante 5 horas más. A continuación, se añadió dodecilsulfato sódico a cada pocillo para detener la reacción y solubilizar el formazán generado por la actividad metabólica de las células. Las placas se incubaron durante 20-26 horas más en cuyo punto se leyeron las placas en un espectrofotómetro utilizando una longitud de onda de detección de 570 nm con una longitud de onda de referencia de 690 nm. Los resultados del ensayo se recopilaron utilizando el software SoftMax Pro y se generó una curva patrón de 4 parámetros. La concentración calculada de la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 se evaluó respecto a la curva patrón y se promedió la concentración media de los pocillos corregida respecto a la dilución en la porción transicional de la curva patrón (diluciones 5-7). Se determinó que la muestra de prueba tenía una potencia equivalente al clon estándar de referencia de IL-15/IL-15R α 19.7 si la actividad media calculada estuvo en el intervalo de un 50% a un 200% de la dilución de partida de 25 ng/mL esperada.

Los resultados de los bioensayos de NK92 se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de la prueba para los bioensayos con NK92.

Ensayo n.º	Placa n.º	Actividad calculada (ng/mL)	Actividad calculada (comparada con 25 ng/mL)	Conclusión
11362	1	32,298	129,2%	PASA
	2	29,747	119,0%	PASA
	3	33,559	134,2%	PASA
	4	33,888	135,5%	PASA
11436	1	32,828	131,3%	PASA
	2	36,344	145,4%	PASA

La Tabla 5 muestra que la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 tuvo una bioactividad en el bioensayo que estuvo comprendida en el intervalo especificado de un 50% a un 200% del clon estándar de referencia de IL-15/IL-15R α 19.7 del valor esperado de 25 ng/mL. Tanto en el Ensayo ID 11362 como en el Ensayo ID 11436, la muestra de prueba de IL-15/IL-15R α EN627-01-13-001 pasó la prueba de bioactividad.

6.5 Ejemplo 5. Estudio de aumento escalonado de la dosis

Este ejemplo describe un estudio de aumento escalonado de la dosis para evaluar los efectos del aumento escalonado de la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α soluble («hetIL-15») humano en macacos individuales. El complejo de IL-15/IL-15R α soluble utilizado en este estudio estuvo compuesto por IL-15 (SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15R α soluble (SEQ ID NO: 33). El complejo se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 1, anteriormente. Al macaco rhesus T138 se administraron inyecciones subcutáneas del complejo de IL-15/IL-15R α soluble con las siguientes dosis de 2 μ g/kg, 4 μ g/kg, 8 μ g/kg, 16 μ g/kg, 32 μ g/kg y 64 μ g/kg de IL-15 determinadas en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administró una vez. El macaco se trató tres veces a la semana durante dos semanas (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes).

Se analizaron muestras de sangre y ganglios linfáticos antes, durante y después del tratamiento con hetIL-15 de dos semanas. Los resultados se presentan en la Figura 7, que muestra que, además de un incremento de sangre, también aumentaron los linfocitos en los ganglios linfáticos. El efecto del aumento del CD8 efector fue fuerte, es decir, hetIL-15 incrementó preferentemente la presencia de la población de CD8 efector (CD28⁻CD95⁺), que normalmente es muy baja en los ganglios linfáticos. La Figura 8 muestra la proliferación de linfocitos T y la expresión de PD1 dentro de los ganglios linfáticos con el tratamiento con hetIL-15. Los resultados indican que tanto la proliferación como el marcador PD1 aumentaron en los linfocitos de los ganglios linfáticos después del tratamiento con hetIL-15.

La Tabla 6 compara el diseño de la dosis en este ejemplo (Tratamiento N.º 3) con otros regímenes de tratamiento con hetIL-15. La Tabla 7 muestra los síntomas y terapia para los animales con diferentes regímenes de tratamiento con hetIL-15. La Tabla 8 muestra los efectos de diferentes tratamientos con hetIL-15. La autopsia indica el periodo después de la administración de hetIL-15, cuando se sacrificaron los animales y se estudiaron sus tejidos exhaustivamente. El animal T138 no se sacrificó, pero se obtuvieron biopsias en el mismo momento después de la administración de hetIL-15.

Tabla 6. Diseño de la dosis en diferentes regímenes de tratamiento con hetIL-15.

Tratamiento n.º	Nombre del tratamiento	Dosis total (μ g/kg)	Inyección n.º					
			1	2	3	4	5	6
1	6x50 ¹	300	50	50	50	50	50	50
2	6x20 ²	120	20	20	20	20	20	20
3	EscDosisbaja 1 ³	126	2	4	8	16	32	64
4	EscDosisalta 1 ⁴	275	5	10	20	40	80	120
5	EscDosisalta 1 ⁴	155	5	10	20	40	80	N/D

1 Los animales identificados en la Tabla 8 como P942 y P995 recibieron este protocolo posológico.

2 Los animales identificados en la Tabla 8 como P990 y P999 recibieron este protocolo posológico.

3 El animal identificado como T138 recibió este protocolo posológico.

4 Los animales indetificados como P941 y P934 recibieron este protocolo posológico. Véase el Ejemplo 6, más adelante, para consultar información adicional respecto a estos animales y el régimen posológico.

Tabla 7. Síntomas y terapia para los animales con diferentes regímenes de tratamiento con hetIL-15.

Tratamiento n.º	Animal n.º	Fiebre con la dosis	Diarrea con la dosis	Punto más bajo de PS sist	Punto más bajo de PS diast	Edema con la dosis	Terapia
3	T138	8 (3. ^a iny)	ninguna	95	60	64 (6. ^a iny)	Antipiréticos, AINE y antihistamínicos

4	P941	80 (5. ^a iny)	después de 120 µg	85	48	después de 120 µg	rehidratación, antidiarreicos, AINE, analgésicos
5	P934	80 (5. ^a iny)	20 µg grave después de 80 µg	91	60	después de 80 µg	UCI, rehidratación, AINE, antidiarreicos

Tabla 8. Efectos de diferentes regimenes de tratamiento con hetIL-15.

Tratamiento n.º	Animal n.º	% efectores CD8 en GL		% de efectores en sangre		% (división) CD8 Ki67 en GL		% (división) CD8 Ki67 en sangre		Albúmina	
		antes	autopsia	antes	autopsia	antes	autopsia	antes	autopsia	antes	autopsia
1	P942	8,6	22,6	26,4	62	4,8	36,5	6,9	44,1		
1	P995	6,9	29,3	50,3	62	2,5	56,7	11,1	57,6		
2	P990	7	8,8	61,4	54	3,4	31,6	10,2	65,9		
2	P999	6,6	9,4	44,5	44	2,9	25,5	12,3	50,1		
3	T138	5	13	23,2	21,3	3	49	9,6	60	4,4	2,7
4	P941	20	47	38	82	34,3	60,7	46,4	79	4,2	2
5	P934	13	36,7	31	66,3	4,4	70	20,4	81,3	4,1	2,8

5

El tratamiento con aumento escalonado de la dosis en este ejemplo (Tratamiento N.º 3) fue bien tolerado por el macaco T138. Las Tablas 6 y 7 muestran la comparación de este régimen con otros, e indican que los síntomas desarrollados en el Tratamiento n.º 3 fueron leves y reversibles. Solo se presentó fiebre elevada después de que se administrara la dosis más elevada, y el descenso en la presión sanguínea fue mínima. En el tratamiento de aumento escalonado de dosis baja (tratamiento n.º 3), se observó fiebre baja después de la tercera dosis (8 µg/kg) y en el tratamiento de aumento escalonado de dosis elevada (tratamiento n.º 4) se observó después de la quinta inyección (80 µg/kg). Por lo general, los síntomas en el animal con aumento escalonado de dosis baja fueron mucho más leves y transitorios en comparación con los del animal del aumento escalonado de dosis elevada. Por ejemplo, solo se observó diarrea, un efecto secundario más grave, en el animal con el tratamiento de aumento escalonado de dosis elevada, véase más adelante. Además, los animales (por ej., T138) que recibieron el heterodímero de IL-15 en un régimen de aumento escalonado de la dosis lograron niveles más elevados de linfocitos proliferantes con un nivel más bajo de exposición al heterodímero que otros animales.

10

15

6.6 Ejemplo 6. Estudio de aumento escalonado de la dosis

20

Este ejemplo describe un estudio de aumento escalonado de la dosis para evaluar los efectos del aumento escalonado de la dosis del complejo de IL-15/IL-15Rα soluble (hetIL-15) humano en macacos individuales. El complejo de IL-15/IL-15Rα soluble utilizado en este estudio estuvo compuesto por IL-15 (SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15Rα soluble (SEQ ID NO: 33). El complejo se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 1, anteriormente. A cada uno de los macacos rhesus se administraron inyecciones subcutáneas del complejo de IL-15/IL-15Rα soluble (hetIL-15) con las siguientes dosis de 5 µg/kg, 10 µg/kg, 20 µg/kg, 40 µg/kg, 80 µg/kg y 120 µg/kg de IL-15 determinadas en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administró una vez. Los animales se trataron tres veces a la semana durante dos semanas (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes).

25

30

Dos macacos rhesus hembra (P934 y P941) recibieron un régimen de aumento escalonado de la dosis de hetIL-15 subcutáneo (seis dosis a lo largo de dos semanas). Los sujetos se monitorizaron con una evaluación clínica y pruebas de laboratorio a lo largo del estudio. Aunque P941 completó el régimen de aumento escalonado de la dosis, P934 no recibió la dosis final de 120 µg/kg debido a toxicidad asociada con hetIL-15, que consistió en fiebre, diarrea significativa y ganglios linfáticos muy agrandados. Esto provocó que el sujeto P934 fuera tratado con rehidratación y tratamiento complementario tras la administración de 80 µg/kg de hetIL15.

35

Aparte de la toxicidad experimentada por P934, ambos macacos desarrollaron un amplio espectro de efectos específicos e inespecíficos de IL-15 que reflejaron la actividad farmacológica de la citocina. Además el estudio en este ejemplo

proporcionó información sobre el patrón de efectos adversos de hetIL-15 que pueden ayudar a reconocer individuos propensos a toxicidad temprana durante la administración.

(1) Temperatura corporal - un indicador clínico sensible de la actividad de hetIL-15

5 Aunque la temperatura corporal basal puede variar entre individuos, se atribuyó cualquier diferencia entre la temperatura previa a la administración y 4 h después de la administración al efecto del fármaco. Para el sujeto P941, la primera vez que la temperatura rectal se incrementó 4 h después de la inyección fue con la administración n.º 5 (80 µg/kg), de 100,6 a 102,4 °F. Por el contrario, en la inyección n.º 4, P934 tenía fiebre basal (102,6 °F), que aumentó hasta 103,5 °F antes de la siguiente inyección. Cabe señalar que la inyección final en P934 (80 µg/kg) incrementó aún más la temperatura hasta 105 °F, y desencadenó una diarrea grave que duró hasta la autopsia. Al igual que con el máximo de temperatura 4 h después de la administración, el inicio de la diarrea aguda es probable que esté ligado a la activación inmunitaria asociada con hetIL-15, similar a lo que puede ocurrir debido a una infección sistémica, no gastrointestinal como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

15 Junto con lo anterior (40 µg/kg vs. 120 µg/kg) y a la vista de los ganglios linfáticos más agrandados presentes en P934, parece que este macaco fue más susceptible a los efectos específicos del tratamiento con hetIL-15 (estimulación inmunológica).

(2) Síndrome de la fuga vascular

20 En circunstancias normales, el endotelio vascular comprende una barrera significativa para las moléculas grandes y células. Específicamente, el transporte pasivo solo es posible para componentes de la sangre de bajo peso molecular, mientras que las proteínas más grandes y células pueden entrar en el espacio intersticial mediante mecanismos de transporte y diapedesis. Sin embargo, durante la activación inmunológica sistémica, la barrera endotelial se vuelve más permisiva, y permite la «fuga» de componentes con peso molecular elevado, tales como albúmina, a través de la vasculatura capilar. Esto da como resultado una pérdida de la presión osmótica en la sangre circulante, y por lo tanto una pérdida de agua que pasa al espacio intersticial. Clínicamente, esto se manifiesta en edema intersticial bilateral (incluidos los pulmones) e hipotensión. La hipotensión puede estar potenciada por los efectos vasodilatadores de los mediadores inmunitarios.

30 En el caso de la administración de hetIL-15, no está claro si alguno de estos efectos fue un resultado directo de la señalización de citocinas administrada a las células endoteliales o si fue una secuela de la activación inmunitaria completa que se produjo. En cualquier caso, como con los monos que recibieron la dosis más elevada (50 µg/kg) en el estudio toxicológico, los sujetos P941 y P934 mostraron un cuadro clínico y observaciones de laboratorio coherentes con el síndrome de fuga vascular.

40 En los dos macacos P934 y P941, estuvo presente un descenso modesto de la albúmina sérica a partir de la inyección n.º 4, y después se produjo un descenso más drástico. Aunque las medidas de la presión sanguínea fueron en cierto grado no muy fiables en este contexto, ya que los monos estuvieron sedados, hubo evidencia de estrechamiento de la presión del pulso (presión sanguínea sistólica - diastólica). En la inyección n.º 6, P941 ya experimentaba una hipotensión clara y edema evidente desde un punto de vista clínico. Es interesante que la hipotensión clara en P934 se desarrolló después de retirar hetIL-15. Como indicadores de la fuga vascular, se presenta la comparación del perfil de albúmina en la Figura 9 y la relación de albúmina/globulina (Alb/Glob) en la Figura 10.

45 **6.7 Ejemplo 7. Infiltración tumoral por linfocitos tras el tratamiento con hetIL-15 con un procedimiento de aumento escalonado de la dosis**

50 Este ejemplo describe un estudio de aumento escalonado de la dosis para evaluar los efectos del aumento escalonado de la dosis del complejo de IL-15/IL-15R α soluble humano en un tumor de macaco. El animal T138 desarrolló un tumor de tipo hemangiosarcoma maligno, con el que se realizaron biopsias y se estudió antes y después de un régimen de aumento escalonado de la dosis de 2 semanas con hetIL-15. Durante al menos tres meses el tumor del animal no volvió a crecer. El complejo de IL-15/IL-15R α soluble utilizado en este estudio estuvo compuesto por IL-15 (SEQ ID NO:1 sin el péptido señal) e IL-15R α soluble (SEQ ID NO: 33). El complejo se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 1, anteriormente. Al macaco rhesus T138 se administraron inyecciones subcutáneas del complejo de IL-15/IL-15R α soluble con las siguientes dosis de 2 µg/kg, 4 µg/kg, 8 µg/kg, 16 µg/kg, 32 µg/kg y 64 µg/kg de IL-15 determinadas en función de la masa de IL-15 monocatenaria, donde cada dosis se administra una vez. El animal recibió inyecciones tres veces a la semana durante dos semanas (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes).

60 El macaco T138 desarrolló un tumor maligno clasificado como hemangiosarcoma. Se realizaron biopsias del tumor, y se evaluaron células aisladas mediante análisis por citometría de flujo tanto antes como después de un régimen de aumento escalonado de la dosis de 2 semanas de hetIL-15. Los resultados sugieren que el tratamiento con hetIL-15 promovió la infiltración de linfocitos dentro del tumor y aumentó la expresión de PD1, como se muestra en la Figura 11.

Además, se retiró el tumor maligno y durante más de 3 meses no se detectó que el tumor volviera a crecer.

6.8 Ejemplo 8. hetIL-15 y vacunación terapéutica

5 Este ejemplo describe un estudio para inducir respuestas de CTL potentes *de novo* y de recuerdo en macacos infectados, tratados con terapia antiretroviral («TAR») combinando una vacuna con elementos conservados de ADN y citocina recombinante hetIL-15, con el fin de comparar el tamaño del reservorio viral tras el tratamiento con TAR, en presencia o ausencia de la vacuna terapéutica y tratamiento con hetIL-15.

10 Se utiliza la combinación de una vacuna terapéutica optimizada de macacos infectados con VIS y hetIL-15 para reducir los reservorios virales. La vacuna terapéutica aumenta tanto las respuestas inmunitarias *de novo* como de recuerdo. Se utiliza hetIL-15 para potenciar los efectos de la vacuna terapéutica.

15 La vacuna con ADN contiene vectores que expresan siete epítomos conservados («EC») de p27gag de VIS (Mothe *et al.*, 2015, A Human Immune Data-Informed Vaccine Concept Elicits Strong and Broad T-cell Specificities Associated with HIV-1 Control in Mice and Macaques. *J Transl Med* en imprenta; Kulkarni *et al.*, HIV-1 Conserved Elements p24CE DNA Vaccine Induces Humoral Immune Responses with Broad Epitope Recognition in Macaques. *PLoS One* 9 e111085; Kulkarni *et al.*, 2014, Altered Response Hierarchy and Increased T-cell Breadth upon HIV-1 Conserved Element DNA Vaccination in Macaques. *PLoS One* 9: e86254.). La vacunación con EC de ADN induce respuestas potentes de CTL para epítomos subdominantes que no se logra con la vacuna de gag de ADN. Por lo tanto, la vacuna con EC de ADN es capaz de inducir respuestas no detectables previamente en los animales infectados y esas respuestas tienen potencial citotóxico.

25 La combinación de vacuna con EC de ADN y tratamiento con hetIL-15 se evalúa como una estrategia inmunoterápica utilizando macacos infectados por VIS, tratados con TAR. Después de un cierto número de vacunas, por ejemplo, después de 3 vacunas, los animales recibieron tratamiento con hetIL-15 para potenciar la citotoxicidad de CTL específicos para VIS. A lo largo del ciclo de tratamiento, se determinan la toxicidad, así como también otros factores, tales como las respuestas de linfocitos T específicos del antígeno y la viremia. Posteriormente, se suspende la TAR en los animales para determinar el beneficio terapéutico del tratamiento, medido como viremia más baja o no reaparición del virus. Además, se emplean ensayos de unidades virales infecciosas y otros ensayos específicos para medir el reservorio viral.

30 6.9 Ejemplo 9. Terapia combinada con hetIL-15

Este ejemplo describe un estudio para inducir respuestas potentes de CTL *de novo* y de recuerdo capaces de reducir el reservorio viral utilizando macacos infectados tratados con TAR combinando hetIL-15 con otras terapias.

35 Se puede combinar hetIL-15 con otros factores de los que se ha publicado que inducen la activación o replicación viral, o para inducir a las células infectadas a entrar en ciclo y, de este modo, volverse más vulnerables a la destrucción mediada por el sistema inmunitario debido a la potenciación del reconocimiento o al movimiento a diferentes compartimentos. Por ejemplo, hetIL-15 se puede combinar con: (1) inhibidores de HDAC (histona-desacetilasa) tales como Panobinostat o Vorinostat, para la reactivación de virus latente en pacientes infectados con VIH con terapia antirretroviral supresora; (2) agonistas de TLR7; (3) citocinas tales como IL-7. Véanse, por ejemplo, Wang *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 115:128-137, 2005; Levy *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 119:997-1007, 2009; y Rasmussen *et al.*, *Lancet HIV*, 1:e13-e21, 2014; o (4) anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales), tales como anticuerpos monoclonales de unión a ENV.

45 El estudio se lleva a cabo de la siguiente manera. Los macacos son infectados por VIS y se les administra TAR. Cuando la carga viral («CV») plasmática se vuelve indetectable o baja, los macacos son tratados con una vacuna terapéutica y/o hetIL-15. Se proporciona tratamiento con hetIL-15 en ciclos de dosis baja o elevada. Un protocolo de administración segura de dosis elevada específico es una administración SC durante 2 semanas en días alternos (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes) como se ha descrito en los ejemplos anteriores. El tratamiento con hetIL-15 se puede combinar con un inhibidor de HDAC tal como Panobinostat, que induce la activación viral o con agonistas de TLR7, o con IL-7. Una secuencia de tratamiento a modo de ejemplo es un tratamiento con hetIL-15 primero y después con Panobinostat, agonista de TLR7 o IL-7. Otra secuencia de tratamiento a modo de ejemplo es una vacuna terapéutica, hetIL-15, y después Panobinostat, agonista de TLR7 o IL-7. Otra secuencia de tratamiento a modo de ejemplo es la vacuna terapéutica y simultáneamente hetIL-15 y Panobinostat o agonista de TLR7.

LISTA DE SECUENCIAS

- 5 <110> Admune Therapeutics LLC
United States Department of Health and Human Services
- 10 <120> REGÍMENES DE AUMENTO ESCALONADO DE LA DOSIS DEL HETERODÍMERO DE IL-15 E IL-15R
ALFA PARA TRATAR AFECCIONES
- 15 <130> 13346-018-228
- <140> para asignar
<141> 28/07/2015
- <150> US 62/030,394
<151> 2014-07-24
- <160> 46
- 20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> 1
<211> 162
<212> PRT
<213> Homo sapiens
- 25 <220>
<221> SEÑAL
<222> (1)...(48)
- 30 <220>
<223> forma inmadura/precursora de IL-15 humana nativa
- <400> 1
Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr
1 5 10 15
Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His
20 25 30
Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala
35 40 45
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
50 55 60
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
65 70 75 80
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
85 90 95
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
100 105 110
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
115 120 125
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
130 135 140
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
145 150 155 160
35 Thr Ser
- <210> 2
<211> 489

ES 2 811 974 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 5 <221> péptido señal
 <222> (1)...(145)

<220>
 10 <223> secuencia de codificación de la forma inmadura/precursora de IL-15 humana nativa

<400> 2
 atgagaattt cgaaaccaca ttgagaagt atttccatcc agtgctactt gtgtttactt 60
 ctaaacagtc attttctaac tgaagctggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt 120
 gcagggcttc ctaaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtgattt gaaaaaaaaatt 180
 gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac 240
 cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatttcactt 300
 gagtccggag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaaacaac 360
 agtttgtctt ctaaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag 420
 gaaaaaaaaata ttaaagaatt ttgacagagt ttgtacata ttgtccaaat gttcatcaac 480
 acttcttga 489

<210> 3
 15 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 20 <221> SEÑAL
 <222> (1)...(30)

<220>
 25 <223> forma inmadura del receptor alfa de IL-15 humano nativo de longitud completa

<400> 3
 Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
 Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
 Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
 Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala

ES 2 811 974 T3

```

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
      100                      105                      110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
      115                      120                      125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
      130                      135                      140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
      145                      150                      155
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
      165                      170                      175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
      180                      185                      190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
      195                      200                      205

```

- 5 <210> 5
 <211> 804
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
- 10 <220>
 <221> péptido señal
 <222> (1)...(90)
- 15 <220>
 <223> secuencia de codificación de la forma inmadura del receptor alfa de IL-15 humano nativo de longitud completa
- ```

<400> 5
atggccccgc ggcggggcgcg cggctgccgg accctcggtc tcccggcgcet gctactgctg 60
ctgctgctcc ggcgcgccgcg gacgcggggc atcaoctgccc ctccccccat gtccgtggaa 120
cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc ttgtactcca gggagcggta catttgtaac 180
tctggtttca agcgtaaagc cggcacgtcc agcctgacgg agtgctgtgt gaacaaggcc 240
acgaatgtcg cccactggac aacccccagt ctcaaattgca ttagagaccc tgccctgggt 300
caccaaaggc cagcgcacc ctccacagta acgacggcag gggtgacccc acagccagag 360
agcctctccc cttctggaaa agagcccgca gcttcatctc ccagctcaa caacacagcg 420
gccacaacag cagctattgt cccgggctcc cagctgatgc cttcaaaatc accttcaca 480
ggaaccacag agataagcag tcatgagtc tcccacggca ccccctctca gacaacagcc 540
aagaactggg aactcacagc atccgcctcc caccagccgc caggtgtgta tccacagggc 600
cacagcgaca ccaoctgtggc tatctccacg tccactgtcc tgctgtgtgg gctgagcgt 660
gtgtctctcc tggcatgcta cctcaagtca aggcaaaact ccccgtggc cagcgttgaa 720
atggaagcca tggaggctct gccggtgact tgggggacca gcagcagaga tgaagacttg 780
gaaaactgct ctccaccact atga

```
- 20 <210> 6  
 <211> 615  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens
- 25 <220>  
 <221> péptido señal  
 <222> (1)...(90)
- 30 <220>  
 <223> secuencia de codificación de la forma inmadura del receptor alfa de IL-15 humano nativo soluble
- <400> 6

## ES 2 811 974 T3

```

atggccccgc ggcgggcgcg cggtgcccgg accctcggtc tcccggcgct gctactgctg 60
ctgctgctcc ggccgcccggc gacgcggggc atcacgtgcc ctccccccat gtccgtggaa 120
cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc ttgtactcca gggagcggta catttgtaac 180
tctggtttca agcgtaaagc cggcacgtcc agcctgacgg agtgcggtgt gaacaaggcc 240
acgaatgtcg cccactggac aacccccagt ctcaaatgca ttagagacct tgccctggtt 300
caccaaaggc cagcgccacc ctccacagta acgacggcag gggtgacccc acagccagag 360
agcctctccc cttctggaaa agagcccgca gttcatctc ccagctcaaa caacacagcg 420
gccacaacag cagctattgt cccgggctcc cagctgatgc cttcaaaatc accttcaca 480
ggaaccacag agataagcag tcatgagtcc tcccacggca ccccctctca gacaacagcc 540
aagaactggg aactcacagc atccgcctcc caccagccgc caggtgtgta tccacagggc 600
cacagcgaca ccaact 615

```

- 5 <210> 7  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
 <223> sitios de escisión por proteasa heteróloga reconocidos por furina proteasa
- 15 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> 2,3  
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
- 20 <400> 7  
 Arg Xaa Xaa Arg  
 1
- 25 <210> 8  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
 <223> sitios de escisión por proteasa heteróloga reconocidos por trombina proteasa
- 35 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> 1,2  
 <223> Xaa = aminoácidos hidrófobos
- 40 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> 5,6  
 <223> Xaa = aminoácidos no ácidos
- 45 <400> 8  
 Xaa Xaa Pro Arg Xaa Xaa  
 1 5
- <210> 9  
 <211> 1847  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> huIL15opt - constructo de ácido nucleico que codifica IL-15 humana optimizada

5 <400> 9

```

cctggccatt gcatacgttg tatccatata ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 60
caacattacc gccatggtga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 120
ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaattggcc 180
cgctggctg accgcccac gacccccgc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 240
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 300
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 360
atggtaaagt gcccgcctgg cattatgcc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 420
ggcagtaacat ctacgtatta gtcacgtcta ttaccatggg gatgctggtt tggcagtaca 480
tcaatgggag tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg 540
tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 600
ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacgggt ggaggtctat ataagcagag 660
ctcgttagt gaaccgtcag atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata 720
gaagacaccg ggaccgatcc agcctccgcy ggcgcgcgtc gacaagaaat gcggatctcg 780
aagccgcacc tgcggtcgat atcgatccag tgctacctgt gcctgctect gaactcgcac 840
ttcctcacgg aggcoggtat acacgtcttc atcctgggct gcttctcggc ggggctgccg 900
aagacggagg cgaactgggt gaacgtgatc tcggacctga agaagatcga ggacctcgc 960
cagtcgatgc acatcgacgc gacgtgtac acggagtccg acgtccacc gtctgcaag 1020
gtcacggcga tgaagtgtt cctcctggag ctccaagtca tctcgtcga gtcgggggac 1080
gctcgtatcc acgacacggt ggagaacctg atcatcctgg cgaacaactc gctgtcgtcg 1140
aacgggaacg tcacggagtc gggctgcaag gactgagagg agctggagga gaagaacatc 1200
aaggagtcc tgcagtcggt cgtgcacatc gtccagatgt tcatcaacac gtcgtgaggg 1260
cccggcgcgc cgaattcgcg gatatcgtt aacggatcca gatctgctgt gccttctagt 1320
tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttct tgaccctgga aggtgccact 1380
cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat 1440
tctattctgg ggggtggggg ggggcaggac agcaaggggg aggattggga agacaatagc 1500
aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg ggtaccaggg tgctgaagaa ttgacctggg 1560
tcctcctggg ccagaaagaa gcaggacat ccccttctct gtgacacacc ctgtccacgc 1620
ccctggttct tagttccagc cccactcata ggacactcat agctcaggag ggctccgct 1680
tcaatcccac ccgctaaagt acttgagcgt gtctctccct ccctcatcag cccaccaaac 1740
caaacctagc ctccaagagt ggaagaaat taaagcaaga taggctatta agtgcagagg 1800
gagagaaaat gcctccaaca tgtgaggaag taatgagaga aatcata 1847

```

<210> 10

<211> 162

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> huIL15opt - secuencia de aminoácidos de IL-15 humana optimizada

15

<400> 10

## ES 2 811 974 T3

```

Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr
 1 5 10 15
Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His
 20 25 30
Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala
 35 40 45
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 50 55 60
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 65 70 75 80
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
 85 90 95
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
 100 105 110
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
 115 120 125
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
 130 135 140
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
 145 150 155 160
Thr Ser

```

<210> 11

5 <211> 1808

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> CMV huIL15tPA6 - constructo de ácido nucleico que codifica IL-15 humana optimizada

<400> 11

```

cctggccatt gcatacgttg tatccatata ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 60
caacattacc gccatgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 120
ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaattggcc 180
cgcctggctg accgccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 240
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 300
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 360
atggtaaagt gccgcctgg cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 420
ggcagtacat ctacgtatta gtcacgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca 480
tcaatgggcy tggatagcgy tttgactcac ggggatttcc aagtctccac ccattgacg 540

```

## ES 2 811 974 T3

```

tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 600
ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag 660
ctcgttttagt gaaccgtcag atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata 720
gaagacaccg ggaccgatcc agcctccgcg ggcgcgcgctc gacaagaaat ggatgcaatg 780
aagagagggc tctgctgtgt gctgctgctg tgtggagcag tcttcgtttc gccagccag 840
gaaatccatg cccgattcag aagaggagcc agaaactggg tgaacgtgat ctcggacctg 900
aagaagatcg aggacctcat ccagtcgatg cacatcgacg cgacgctgta cacggagtcg 960
gacgtccacc cgtcgtgcaa ggtcacggcg atgaagtgct tcctcctgga gctccaagtc 1020
atctcgtctg agtcggggga cgcgtcgatc cacgacacgg tggagaacct gatcatcctg 1080
gcgaacaact cgctgtcgtc gaacgggaac gtcacggagt cgggctgcaa ggagtgcgag 1140
gagctggagg agaagaacat caaggagttc ctgcagtcgt tcgtgcacat cgtccagatg 1200
ttcatcaaca cgtcgtgagg gcccggcgcg ccgaattcgc ggatatcggg taacggatcc 1260
agatctgctg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gccctcccc cgtgccttcc 1320
ttgacctgag aaggtgccac tcccactgct ctttcctaataaaaatgagga aattgcatcg 1380
cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg 1440
gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gggtagccag 1500
gtgctgaaga attgaccctg ttctcctg ggcagaaaga agcaggcaca tccccttctc 1560
tgtgacacac cctgtcccag cccctggttc ttagttccag cccactcat aggacactca 1620
tagctcagga gggctccgcc ttcaatccca cccgctaaag tacttgagc ggtctctccc 1680
tcctcatca gccacaaaa ccaaacctag cctccaagag tgggaagaaa ttaaagcaag 1740
ataggctatt aagtgcagag ggagagaaaa tgcctccaac atgtgaggaa gtaatgagag 1800
aatcata 1808

```

<210> 12

<211> 149

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> CMV huIL15tPA6 - secuencia de aminoácidos de IL-15 humana optimizada

<400> 12

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15
Ala Val Phe Val Ser Pro Ser Gln Glu Ile His Ala Arg Phe Arg Arg
 20 25 30
Gly Ala Arg Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
 35 40 45
Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
 50 55 60
Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
 65 70 75 80
Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
 85 90 95
Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
100 105 110
Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
115 120 125
Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
130 135 140
Phe Ile Asn Thr Ser
145

```

15

<210> 13

<211> 2140

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

## ES 2 811 974 T3

<223> huIL15Ra - constructo de ácido nucleico que codifica IL-15Ra humano optimizado

<400> 13

```

cctggccatt gcatacgttg tatccatata ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 60
caacattacc gccatgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 120
ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaattggc 180
cgcctggctg accgccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 240
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 300
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 360
atggtaaagt gcccgctgg cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 420
ggcagtagat tgcagtatta gtcacgcta ttaccatggt gatgcgggtt tggcagtaca 480
tcaatgggag tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac ccattgacg 540
tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 600
ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacgggt ggaggtctat ataagcagag 660
ctcgtttagt gaaccgtcag atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata 720
gaagacaccg ggaccgatcc agcctccgcg ggcgcgcgtc gacgctagca agaaatggc 780
ccgaggcggg cgcgaggctg ccggaccctc ggtctcccgg cgtctact gctcctgctg 840
ctccggcgc cggcgacgcg gggcatcacg tgcccgcgcc ccatgtccgt ggagcacgca 900
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtag tcccgggagc ggtacatctg caactcgggt 960
ttcaagcga aggcggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaaca ggccacgaat 1020
gtcgcact ggacgacccc ctgcctcaag tgcacccgcg acccgccct ggtcaccag 1080
cggccccgc caccctccac cgtaacgacg gcgggggtga cccgcagcc ggagagcctc 1140
tccccgtcg gaaaggagcc cgcgcgtcg tcgccagct cgaacaacac ggcggccaca 1200
actgcagcga tcgtcccggg ctcccagctg atgccgtcga agtcgccgtc cacgggaacc 1260
acggagatca gcagtcatga gtccctccac ggcaccccct cgcaaacgac ggccaagaac 1320
tgggaactca cggcgtccgc ctcccaccag ccgcccgggg tgtatccgca agccacagc 1380
gacaccacgg tggcgatctc cacgtccacg gtccctgctgt gtgggctgag ccggtgtcg 1440
ctcctggcgt gctacctcaa gtcgaggcag actccccgcg tggccagcgt tgagatggag 1500
gccatggagg ctctgcccgt gacgtggggg accagcagca gggatgagga cttggagaac 1560
tgctgcacc acctataatg agaattcgat ccagatctgc tgtgccttct agttgccagc 1620
catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt ccttgaccct ggaagggtgc actcccactg 1680
tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gaggtaggtg cattctattc 1740
tgggggggtg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg 1800
ctggggatgc ggtgggctct atgggtaccc aggtgctgaa gaattgaccc ggttcctcct 1860
gggcccagaaa gaagcaggca catccccttc tctgtgacac accctgtcca cgcctcgtt 1920
tcttagtcc agcccactc ataggacact catagctcag gagggtccg cttcaatcc 1980
caccgctaa agtaacttga gcggtctctc cctccctcat cagcccacca aaccacacct 2040
agcctccaag agtgggaaga aattaaagca agataggcta ttaagtgcag agggagagaa 2100
aatgcctcca acatgtgagg aagtaatgag agaaatcata 2140

```

5

<210> 14

<211> 267

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> huIL15Ra - secuencia de aminoácidos de IL-15Ra humano optimizado

15 <400> 14

## ES 2 811 974 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Ala | Pro | Arg | Arg | Ala | Arg | Gly | Cys | Arg | Thr | Leu | Gly | Leu | Pro | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Arg | Pro | Pro | Ala | Thr | Arg | Gly | Ile | Thr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Cys | Pro | Pro | Pro | Met | Ser | Val | Glu | His | Ala | Asp | Ile | Trp | Val | Lys | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Tyr | Ser | Leu | Tyr | Ser | Arg | Glu | Arg | Tyr | Ile | Cys | Asn | Ser | Gly | Phe | Lys |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Arg | Lys | Ala | Gly | Thr | Ser | Ser | Leu | Thr | Glu | Cys | Val | Leu | Asn | Lys | Ala |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Thr | Asn | Val | Ala | His | Trp | Thr | Thr | Pro | Ser | Leu | Lys | Cys | Ile | Arg | Asp |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Pro | Ala | Leu | Val | His | Gln | Arg | Pro | Ala | Pro | Pro | Ser | Thr | Val | Thr | Thr |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |
| Ala | Gly | Val | Thr | Pro | Gln | Pro | Glu | Ser | Leu | Ser | Pro | Ser | Gly | Lys | Glu |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Ala | Ala | Ser | Ser | Pro | Ser | Ser | Asn | Asn | Thr | Ala | Ala | Thr | Thr | Ala |
|     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |
| Ala | Ile | Val | Pro | Gly | Ser | Gln | Leu | Met | Pro | Ser | Lys | Ser | Pro | Ser | Thr |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Gly | Thr | Thr | Glu | Ile | Ser | Ser | His | Glu | Ser | Ser | His | Gly | Thr | Pro | Ser |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gln | Thr | Thr | Ala | Lys | Asn | Trp | Glu | Leu | Thr | Ala | Ser | Ala | Ser | His | Gln |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Pro | Pro | Gly | Val | Tyr | Pro | Gln | Gly | His | Ser | Asp | Thr | Thr | Val | Ala | Ile |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |
| Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Leu | Leu | Cys | Gly | Leu | Ser | Ala | Val | Ser | Leu | Leu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |
| Ala | Cys | Tyr | Leu | Lys | Ser | Arg | Gln | Thr | Pro | Pro | Leu | Ala | Ser | Val | Glu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Met | Glu | Ala | Met | Glu | Ala | Leu | Pro | Val | Thr | Trp | Gly | Thr | Ser | Ser | Arg |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Asp | Glu | Asp | Leu | Glu | Asn | Cys | Ser | His | His | Leu |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 15

5 <211> 1971

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> CMV hu sIL15Ra - constructo de ácido nucleico que codifica IL-15Ra humano optimizado

<400> 15

## ES 2 811 974 T3

```

cctggccatt gcatacgttg tatccatatic ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 60
caacattacc gccatgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 120
ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaattggcc 180
cgcctggctg accgcccac gacccccgc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 240
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 300
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 360
atggtaaagt gcccgctgg cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 420
ggcagtacat ctacgtatta gtcacgcta ttaccatggt gatgcgggtt tggcagtaca 480
tcaatggcg tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac ccattgacg 540
tcaatgggag tttgttttg caccaaatc aacgggactt tccaaatgt cgtaacaact 600
ccgccccatt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacgggt ggaggtctat ataagcagag 660
ctcgtttagt gaaccgtcag atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctcata 720
gaagacaccg ggaccgatcc agcctccgcg ggcgcgcgtc gacgctagca agaatggcc 780
ccgaggcggg cgcgaggctg ccggaccctc ggtctcccgg cgtctact gctcctgctg 840
ctccggcgc cggcgacgcg gggcatcacg tgccccccc ccatgtccgt ggagcacgca 900
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtag tcccgggagc ggtacatctg caactcgggt 960
ttcaagcggg aggcggcac gtcagcctg acggagtgcg tgttgaaca ggccacgaat 1020
gtcggccact ggacgacccc ctgcctcaag tgcacccgcg acccgccct ggttcaccag 1080
cggccccgc caccctccac cgtaacgacg gcgggggtga cccgcagcc ggagagcctc 1140
tccccgtcg gaaaggagcc cgcgcgtcg tcgcccagct cgaacaacac ggcgccaca 1200
actgcagcga tcgtcccggg ctcccagctg atgccgtoga agtcgccgtc cacgggaacc 1260
acggagatca gcagtcatga gtcctcccac ggcaccccct cgcaaacgac ggccaagaac 1320
tgggaactca cggcgtccgc ctcccaccag ccgcggggg tgtatccgca aggccacagc 1380
gacaccacgt aatgagaatt cgcggatc ggttaacgga tccagatctg ctgtgccttc 1440
tagttgccag ccattctgtt tttgcccct ccccgctgct tccttgacc tggaagggtg 1500
cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg 1560
tcattctatt ctggggggtg ggggtgggca ggacagcaag ggggaggatt ggaagacaa 1620
tagcaggcat gctgggggat cgggtggctc tatgggtacc caggtgctga agaattgacc 1680
cggttcctcc tgggcccagaa agaagcagc acatcccct ctctgtgaca caccctgtcc 1740
acgcccctgg ttcttagttc cagccccact cataggacac tcatagctca ggagggtcc 1800
gccttcaatc ccaccgccta agtacttg agcggctct cctccctca tcagcccacc 1860
aaaccaaacc tagcctcaa gactgggaag aaattaaagc aagataggct attaagtgca 1920
gaggagaga aatgcctcc aacatgtgag gaagtaatga gagaaatcat a 1971

```

<210> 16

5 <211> 205

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> CMV hu sIL15Ra - secuencia de aminoácidos de IL-15Ra humano optimizado

<400> 16

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45

```

## ES 2 811 974 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Ser | Leu | Tyr | Ser | Arg | Glu | Arg | Tyr | Ile | Cys | Asn | Ser | Gly | Phe | Lys |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Arg | Lys | Ala | Gly | Thr | Ser | Ser | Leu | Thr | Glu | Cys | Val | Leu | Asn | Lys | Ala |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Thr | Asn | Val | Ala | His | Trp | Thr | Thr | Pro | Ser | Leu | Lys | Cys | Ile | Arg | Asp |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Pro | Ala | Leu | Val | His | Gln | Arg | Pro | Ala | Pro | Pro | Ser | Thr | Val | Thr | Thr |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |
| Ala | Gly | Val | Thr | Pro | Gln | Pro | Glu | Ser | Leu | Ser | Pro | Ser | Gly | Lys | Glu |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Ala | Ala | Ser | Ser | Pro | Ser | Ser | Asn | Asn | Thr | Ala | Ala | Thr | Thr | Ala |
|     |     | 130 |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Ile | Val | Pro | Gly | Ser | Gln | Leu | Met | Pro | Ser | Lys | Ser | Pro | Ser | Thr |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |
| Gly | Thr | Thr | Glu | Ile | Ser | Ser | His | Glu | Ser | Ser | His | Gly | Thr | Pro | Ser |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |
| Gln | Thr | Thr | Ala | Lys | Asn | Trp | Glu | Leu | Thr | Ala | Ser | Ala | Ser | His | Gln |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |
| Pro | Pro | Gly | Val | Tyr | Pro | Gln | Gly | His | Ser | Asp | Thr | Thr |     |     |     |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     |     |     | 205 |

<210> 17

5 <211> 1754

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> huIL-15 huGM-CSF - constructo de ácido nucleico que codifica IL-15 humana optimizada con un péptido señal de GM-CSF humano

<400> 17

```

cctggccatt gcatacgttg tatccatata ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 60
caacattacc gccatggtga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 120
ggtcattagt tcatagccca tataatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc 180
cgcctggctg accgccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 240
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 300
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg 360
atggtaaagt gccgcctgg cattatgcc agtacatgac cttatgggac tttcctactt 420
ggcagtacat ctacgtatta gtcacgcta ttaccatggg gatgcggtt tggcagtaca 480
tcaatgggag tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg 540
tcaatgggag tttgttttg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact 600
ccgccccatt gacgcaaagt ggcggtaggc gtgtacgggt ggaggctctat ataagcagag 660
ctcgtttagt gaaccgtcag atcgcctgga gacgccatcc acgctgtttt gacctccata 720
gaagacaccg ggaccgatcc agcctccgag ggcgcgcgtc gacaagaaat gtggctccag 780
agcctgctac tcctggggac ggtggcctgc agcatctcga actgggtgaa cgtgatctcg 840
gacctgaaga agatcgagga cctcatccag tcgatgcaca tcgacgcgac gctgtacacg 900
gagtcggacg tccaaccgtc gtgcaaggtc acggcgtatg agtgcttct cctggagctc 960
caagtcatct cgctcgagtc gggggacgag tcgatccacg acacggtgga gaacctgatc 1020
atcctggcga acaactcgct gtcgtcgaac gggaacgtca cggagtcggg ctgcaaggag 1080
tgcgaggagc tggaggagaa gaacatcaag gagttcctgc agtcgttctg gcacatcgtc 1140
cagatgttca tcaaacagtc gtgagggccc ggcgcgcgca attcgcggat atcgggttaac 1200

```

## ES 2 811 974 T3

```

ggatccagat ctgctgtgcc ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctcccccggtg 1260
ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt 1320
gcatcgatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtgggggtggg gcaggacagc 1380
aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatgggt 1440
accaggtgc tgaagaattg acccggttcc tcctggggcca gaaagaagca ggcacatccc 1500
cttctctgtg acacacctg tccacgcccc tggttcttag ttccagcccc actcatagga 1560
cactcatagc tcaggagggc tccgccttca atcccacccg ctaaagtact tggagcggtc 1620
tctccctccc tcacagccc accaaaccaa acctagcctc caagagtggg aagaaattaa 1680
agcaagatag gctattaagt gcagagggag agaaaatgcc tccaacatgt gaggaagtaa 1740
tgagagaaat cata 1754

```

<210> 18

<211> 131

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> huIL-15 huGM-CSF - secuencia de aminoácidos de IL-15 humana optimizada con un péptido señal de GM-CSF humano

<400> 18

```

Met Trp Leu Gln Ser Leu Leu Leu Leu Gly Thr Val Ala Cys Ser Ile
 1 5 10 15
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 20 25 30
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 35 40 45
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 50 55 60
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 65 70 75 80
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 85 90 95
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
100 105 110
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
115 120 125
Asn Thr Ser
130

```

15

<210> 19

<211> 267

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> receptor alfa de interleucina-15 (IL-15) (IL15Ra) humano sintético, isoforma 1 (OPT)

25

<400> 19

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala

```

ES 2 811 974 T3

```

1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
65 70 75 80
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 85 90 95
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
 100 105 110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
 165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
 180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205
Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220
Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240
Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg
 245 250 255
Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
 260 265

```

<210> 20

5 <211> 205

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> receptor alfa (IL-15sRa) de interleucina-15 (IL-15) humano sintético soluble (OPT)

<400> 20

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys

```



# ES 2 811 974 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |
| Gln | Thr | Thr | Ala | Lys | Asn | Trp | Glu | Leu | Thr | Ala | Ser | Ala | Ser | His | Gln |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |
| Pro | Pro | Gly | Val | Tyr | Pro | Gln | Gly | His | Ser | Asp | Thr | Thr | Pro | Lys | Ser |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |
| Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |  |  |
| Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |
| His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |
| Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |
| Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro |  |  |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |
| Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln |  |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |  |
| Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val |  |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |  |  |
| Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val |  |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |  |
| Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro |  |  |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |  |
| Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr |  |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |  |
| Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val |  |  |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |  |
| Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu |  |  |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     |     | 430 |     |  |  |
| Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|     |     | 435 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |

<210> 22

5 <211> 431

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> proteína de fusión sIL-15Ralfa-Fc sintética huIL15sRa200-Fc

<400> 22

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Met | Ala | Pro | Arg | Arg | Ala | Arg | Gly | Cys | Arg | Thr | Leu | Gly | Leu | Pro | Ala |  |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
| Leu | Arg | Pro | Pro | Ala | Thr | Arg | Gly | Ile | Thr |  |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Cys | Pro | Pro | Pro | Met | Ser | Val | Glu | His | Ala | Asp | Ile | Trp | Val | Lys | Ser |  |  |

ES 2 811 974 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Tyr | Ser | Leu | Tyr | Ser | Arg | Glu | Arg | Tyr | Ile | Cys | Asn | Ser | Gly | Phe | Lys |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Arg | Lys | Ala | Gly | Thr | Ser | Ser | Leu | Thr | Glu | Cys | Val | Leu | Asn | Lys | Ala |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Thr | Asn | Val | Ala | His | Trp | Thr | Thr | Pro | Ser | Leu | Lys | Cys | Ile | Arg | Asp |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Pro | Ala | Leu | Val | His | Gln | Arg | Pro | Ala | Pro | Pro | Ser | Thr | Val | Thr | Thr |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Ala | Gly | Val | Thr | Pro | Gln | Pro | Glu | Ser | Leu | Ser | Pro | Ser | Gly | Lys | Glu |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Ala | Ala | Ser | Ser | Pro | Ser | Ser | Asn | Asn | Thr | Ala | Ala | Thr | Thr | Ala |
|     |     | 130 |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Ile | Val | Pro | Gly | Ser | Gln | Leu | Met | Pro | Ser | Lys | Ser | Pro | Ser | Thr |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Gly | Thr | Thr | Glu | Ile | Ser | Ser | His | Glu | Ser | Ser | His | Gly | Thr | Pro | Ser |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |
| Gln | Thr | Thr | Ala | Lys | Asn | Trp | Glu | Leu | Thr | Ala | Ser | Ala | Ser | His | Gln |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Pro | Pro | Gly | Val | Tyr | Pro | Gln | Gly | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |
| Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |

<210> 23

5 <211> 396

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> IL-15 humana con péptido señal de GMCSF

<400> 23

# ES 2 811 974 T3

```

atgtggctcc agagcctgct actcctgggg acggtggcct gcagcatctc gaactgggtg 60
aacgtgatct cggacctgaa gaagatcgag gacctcatcc agtcgatgca catcgacgcg 120
acgctgtaca cggagtcgga cgtccaccgg tcgtgcaagg tcacggcgat gaagtgcttc 180
ctcctggagc tccaagtcac ctgctcgag tcgggggacg cgtcgatcca cgacacgggtg 240
gagaacctga tcacctgggc gaacaactcg ctgtcgtcga acgggaacgt cacggagtcg 300
ggctgcaagg agtgcgagga gctggaggag aagaacatca aggagtctct gcagtcgttc 360
gtgcacatcg tccagatggt catcaacacg tcgtga 396

```

5 <210> 24  
 <211> 131  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <223> IL-15 humana con péptido señal de GMCSF

```

<400> 24
Met Trp Leu Gln Ser Leu Leu Leu Leu Gly Thr Val Ala Cys Ser Ile
 1 5 10 15
Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu
 20 25 30
Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val
 35 40 45
His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu
 50 55 60
Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val
 65 70 75 80
Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn
 85 90 95
Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn
 100 105 110
Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile
 115 120 125
Asn Thr Ser
 130

```

15 <210> 25  
 <211> 807  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

20 <220>  
 <223> Receptor alfa de interleucina 15 humano (IL15Ra)

<400> 25

ES 2 811 974 T3

```

atggccccga ggcgggcgcg aggctgcccg accctcggtc tcccggcgct gctactgctc 60
ctgctgctcc ggccgcccgc gacgcggggc atcaogtgcc cgccccccat gtccgtggag 120
cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc ttgtactccc gggagcggta catctgcaac 180
tcgggtttca agcgggaaggc cggcacgtcc agcctgacgg agtgcggtgt gaacaaggcc 240
acgaatgtcg cccactggac gaccccctcg ctcaagtgca tccgcgacct ggccctggtt 300
caccagcggc ccgcgccacc ctccaccgta acgacggcgg gggtgacccc gcagccggag 360
agcctctccc cgtcgggaaa ggagcccgcc gcgtcgtcgc ccagctcgaa caacacggcg 420
gccacaactg cagcgatcgt cccgggctcc cagctgatgc cgtcgaagtc gccgtccacg 480
ggaaccacgg agatcagcag tcatgagtcc tcccacggca ccccctcgca aacgacggcc 540
aagaactggg aactcacggc gtccgcctcc caccagccgc cgggggtgta tccgcaaggc 600
cacagcgaca ccacgggtgg gatctccacg tccacggctc tgctgtgtgg gctgagcgcg 660
gtgtcgtctc tggcgtgcta cctcaagtcg aggcagactc ccccgtggc cagcgttgag 720
atggaggcca tggaggctct gccggtgacg tgggggacca gcagcagggg tgaggacttg 780
gagaactgct cgcaccacct ataatga 807

```

<210> 26

<211> 8

5 <212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

10 <223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 26

Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr  
1 5

15 <210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 27

Pro Gln Gly His Ser Asp Thr  
1 5

25

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

35 <400> 28

Pro Gln Gly His Ser Asp  
1 5

40 <210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 811 974 T3

<220>  
<223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

5 <400> 29  
Pro Gln Gly His Ser  
1 5

<210> 30  
10 <211> 4  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
15 <223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 30  
Pro Gln Gly His  
1

20  
<210> 31  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25  
<220>  
<223> extremo C-terminal de la forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 31  
Pro Gln Gly  
30 1

<210> 32  
<211> 200  
35 <212> PRT  
<213> Homo sapiens

<220>  
<223> forma inmadura de IL-15Ra humano nativo soluble  
40  
<400> 32

## ES 2 811 974 T3

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 65 70 75 80
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 85 90 95
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
 100 105 110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
 115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
 145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
 165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
 180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
 195 200

```

<210> 33

5 <211> 170

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 33

```

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
 165 170

```

# ES 2 811 974 T3

<210> 34  
<211> 201  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 34

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala  
1 5 10 15  
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr  
20 25 30  
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser  
35 40 45  
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys  
50 55 60  
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala  
65 70 75 80  
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp  
85 90 95  
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr  
100 105 110  
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu  
115 120 125  
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala  
130 135 140  
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr  
145 150 155 160  
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser  
165 170 175  
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln  
180 185 190  
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His  
195 200

10

<210> 35  
<211> 171  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> una forma soluble de IL-15Ra humano

20

<400> 35

## ES 2 811 974 T3

```

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His
 165 170

```

<210> 36

5 <211> 202

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 36

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 65 70 75 80
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 85 90 95
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
 100 105 110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
 115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
 145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
 165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
 180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser
 195 200

```

ES 2 811 974 T3

- <210> 37  
 <211> 172  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> una forma soluble de IL-15Ra humano
- 10 <400> 37  
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly  
 20 25 30  
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn  
 35 40 45  
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile  
 50 55 60  
 Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val  
 65 70 75 80  
 Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly  
 85 90 95  
 Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr  
 100 105 110  
 Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro  
 115 120 125  
 Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr  
 130 135 140  
 Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser  
 145 150 155 160  
 His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser  
 165 170
- <210> 38  
 15 <211> 203  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 20 <223> una forma soluble de IL-15Ra humano
- <400> 38

## ES 2 811 974 T3

```

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
 1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
 20 25 30
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
 35 40 45
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
 50 55 60
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
 65 70 75 80
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
 85 90 95
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
 100 105 110
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
 115 120 125
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
 130 135 140
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
 145 150 155 160
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
 165 170 175
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
 180 185 190
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp
 195 200

```

<210> 39

5 <211> 173

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 39

```

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp
 165 170

```

# ES 2 811 974 T3

<210> 40  
<211> 204  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 40

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala  
1 5 10 15  
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr  
20 25 30  
Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser  
35 40 45  
Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys  
50 55 60  
Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala  
65 70 75 80  
Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp  
85 90 95  
Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr  
100 105 110  
Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu  
115 120 125  
Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala  
130 135 140  
Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr  
145 150 155 160  
Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser  
165 170 175  
Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln  
180 185 190  
Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr  
195 200

10

<210> 41  
<211> 174  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> una forma soluble de IL-15Ra humano

20

<400> 41

ES 2 811 974 T3

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly  
 20 25 30  
 Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn  
 35 40 45  
 Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile  
 50 55 60  
 Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val  
 65 70 75 80  
 Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly  
 85 90 95  
 Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr  
 100 105 110  
 Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro  
 115 120 125  
 Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr  
 130 135 140  
 Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser  
 145 150 155 160  
 His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr  
 165 170

5 <210> 42  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> forma soluble glicosilada purificada de IL-15Ra humano

<400> 42  
 Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln Pro Pro Gly Val Tyr  
 1 5 10 15  
 Pro Gln Gly

15 <210> 43  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> forma soluble glicosilada purificada de IL-15Ra humano

<400> 43  
 Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val  
 1 5 10 15  
 Lys

30 <210> 44  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> forma soluble glicosilada purificada de IL-15Ra humano

# ES 2 811 974 T3

<400> 44

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
 20 25 30
```

5

<210> 45

<211> 175

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> una forma soluble de IL-15Ra humano

<400> 45

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
 1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
 20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
 35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
 50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
 65 70 75 80
Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
 85 90 95
Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
 100 105 110
Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
 115 120 125
Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
 130 135 140
Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
 165 170 175
```

15

<210> 46

20

<211> 600

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

25

<223> Secuencia de nucleótidos que codifica el IL-15Ra humano nativo soluble maduro

<400> 46

## ES 2 811 974 T3

```
atggccccgc ggcgggcgcg cggctgccgg accctcggtc tcccggcgct gctactgctg 60
ctgctgctcc ggccgcccgc gacgcggggc atcaogtgcc ctccccccat gtccgtggaa 120
cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc ttgtactcca gggagcggta catttgtaac 180
tctggtttca agcgtaaagc cggcacgtcc agcctgacgg agtgcgtggt gaacaaggcc 240
acgaatgtcg cccactggac aacccccagt ctcaaatgca ttagagacc tgccctggtt 300
caccaaaggc cagcgccacc ctccacagta acgacggcag gggtgacccc acagccagag 360
agcctctccc cttctggaaa agagcccgca gttcatctc ccagctcaaa caacacagcg 420
gccacaacag cagctattgt cccgggctcc cagctgatgc cttcaaaatc accttcaca 480
ggaaccacag agataagcag tcatgagtcc tcccacggca ccccctctca gacaacagcc 540
aagaactggg aactcacagc atccgcctcc caccagccgc caggtgtgta tccacagggc 600
```

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  para su uso en el tratamiento de linfocitopenia, cáncer o una enfermedad infecciosa en un sujeto humano, o para uso en la erradicación o reducción de VIH en células infectadas por VIH en un sujeto humano, que comprende:
- (a) administrar al menos una dosis baja inicial del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  al sujeto humano, donde la dosis baja inicial está entre 0,1  $\mu$ g/kg y 1  $\mu$ g/kg según se determina en función de la masa de IL-15 monocatenaria; y
- 10 (b) administrar dosis sucesivas superiores del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  al sujeto humano, si la concentración de IL-15 libre en una muestra plasmática obtenida del sujeto un cierto periodo de tiempo después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  es aproximadamente de 1 pg/mL a 50 pg/mL, donde cada dosis sucesiva superior es de dos a tres veces superior a la dosis anterior.
- 15 2. El complejo para su uso de la reivindicación 1, donde la dosis baja inicial se administra de una a seis veces a lo largo de un periodo de 7 a 14 días.
3. El complejo para su uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde cada dosis se administra al menos una, dos o tres veces durante un periodo de 7 a 14 días.
- 20 4. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el cierto periodo de tiempo es de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de una dosis del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  y antes de la administración de otra dosis del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$ .
- 25 5. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la dosis no se aumenta si un nivel mínimo de IL-15 libre es superior a 50 pg/mL en una muestra plasmática del sujeto.
6. El complejo para su uso de la reivindicación 1 que además comprende (c) administrar una dosis de mantenimiento del complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  al sujeto, donde la dosis de mantenimiento alcanza niveles mínimos de IL-15 libre de
- 30 aproximadamente 1 a 50 pg/mL en una muestra plasmática del sujeto.
7. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata o carcinoma de células renales; o donde el cancer ha desarrollado metástasis.
- 35 8. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la enfermedad infecciosa es SIDA, es crónica, o es neumonía o tuberculosis.
9. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  se administra por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o intratumoral al sujeto.
- 40 10. El complejo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el complejo de IL-15/IL-15R $\alpha$  es un complejo heterodimérico de IL-15 nativa y IL-15R $\alpha$  soluble nativo y donde la IL-15 nativa es IL-15 humana y el IL-15R $\alpha$  soluble nativo es IL-15a humano soluble.
- 45 11. El complejo para su uso de la reivindicación 10, donde:
- (a) IL-15 humana comprende los residuos de aminoácidos 49 a 162 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; y
- (b) IL-15R $\alpha$  humano soluble comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33.
- 50 12. El complejo para su uso de la reivindicación 1, que además comprende administrar al sujeto humano una o más de otras terapias.
13. El complejo para su uso de la reivindicación 12, donde la una o más de otras terapias es un anticuerpo.
- 55 14. El complejo para su uso de la reivindicación 13, donde el anticuerpo se une de manera inespecífica a Her2, PD-1 o un ligando de PD-1 o CD19.

IL-15 humana nativa

ATGAGAAT TCGAAACCA CATTGAGAA GTATTTCCAT CCAGTGCTAC TTGTGTTTAC TTCTAAACAG TCATTTTCTA  
ACTGAAGCTG GCATTCATGT CTTCAATTTG GGCTGTTTCA GTGCAGGGCT TCCTAAAACA GAAGCCAACT GGGTGAATGT  
AATAAGTGAT TTGAAAAAA TTGAAGATCT TATTCATCT ATGCATATTG ATGCTACTTT ATATACGGAA AGTGATGTTT  
ACCCAGTTG CAAAGTAACA GCAATGAAGT GCTTCTCTT GGAGTTACAA GTTATTTTAC TTGAGTCGGG AGATGCAAGT  
ATTCATGATA CAGTAGAAAA TCTGATCATC CTAGCAAACA ACAGTTTGTG TTCTAATGGG AATGTAACAG AATCTGGATG  
CAAAGAATGT GAGGAACTGG AGGAAAAAA TATTAAAGAA TTTTGCAGA GTTTGTACA TATTGTCCAA ATGTTCAATCA  
ACACTTCTG A

Fig. 1A

MRISKPHLRISISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFIIGCFESAGLPKTEANWVNV  
ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASHDI  
VENLHLANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Fig. 1B

IL-15Ra humano nativo

ATGGCCCC GCGGCGGGCG CGCGGCTGCC GGACCCCTCGG TCCTCCCGCG CTGCTACTGC TGCCTCTGCT CCGGCGCGCG  
GCGACGCGGG GCATCAGGTG CCCTCCCCC ATGTCCGTGG AACACGCAGA CATCTGGGTC AAGAGGTACA GOTTGTACTC  
 CAGGGAGCGG TACATTTGTA ACTCTGTTT CAAGCGTAAA GCGGCGCGT CCAGCCTGAC GGAGTGGGTG TTGAACAAGG  
 CCACGAATGT CGCCCACTGG ACAACCCCA GTCTCAATG CATTAGAGAC CCTGCCCTGG TTCACCAAAG GCCAGCGCCA  
 CCCTCCACAG TAACGACGGC AGGGGTGACC CCACAGCCAG AGAGCCTCTC CCCTTCTGGA AAAGAGCCCG CAGCTTCATC  
 TCCAGCTCA AACAAACAG CGGCCACAAC ACCAGGTATT GTCCCGGCT CCCAGCTGAT GCCTTCAAAA TCACCTTCCA  
 CAGGAACCAC AGAGATKAGC AGTCATGAGT CCTCCACGG CACCCCTCT CAGACAACAG CCAAGAATG GGAACCTACA  
 GCATCCGCCT CCCACCAGCC GCCAGGTGTG TATCCACAGG GGCACAGCGA CACCACTGTG GGTATCTCCA CGTCCACTGT  
 CCTGCTGTGT GGGCTGAGCG CTGTGTCTCT CCTGGCATGC TACCTCAAGT CAAGGCAAAC TCCCCGCTG GCCAGCGTTG  
 AAATGGAAGC CATGGAGGCT CTGCCCTGA CTTGGGGAC CAGCAGCAGA GATGAAGACT TGGAAAATG CTCTCACCAC  
 CTATGA

Fig. 2A

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNYAHWTTPSL  
KCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPELSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWEL  
 TASASHQPPGVYPOGHS DTVAI STSTVLLCGLSAV SLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHHL

Fig. 2B

IL-15Ra humano soluble truncado en el clon celular 2.55 (Fig. 3A-B)

ATGGCCCC GCGGCGGGCG CGCGGCTGCC GGACCCTCGG TCTCCCGGCG CTGCTACTGC TGCTGCTGCT CCGGCCGCG  
GCGACGCGGG GCATCACGTG CCTCCCCCC ATGTCGGTGG AACACGCAGA CATCTGGGTC AAGAGCTACA GCTTGTACTC  
CAGGGAGCGG TACATTTGTA ACTCTGTTT CAAGCGTAAA GCGGCACGT CCAGCCTGAC GGAGTGCGTG TTGAACRAGG  
CCACGAATGT CGCCACTGG ACAACCCCA GTCTCAATG CATTAGAGAC CCTGCCCTGG TTCACCAAAG GCCAGCGCCA  
COCTCCACAG TAACGACGGC AGGGGTGACC CCACAGCCAG AGAGCCTCTC CCCTTCTGGA AAAGAGCCCG CAGCTTCATC  
TCCCAGCTCA AACACACAG CGGCCACAAC AGCAGCTATT GTCCCGGGCT CCCAGCTGAT GCCTTCAAAA TCACCTTCCA  
CAGGAACCAC AGAGATAAGC AGTCATGAGT CCTCCACGG CACCCCTCT CAGACAACAG CCAAGAAGTG GGAAGTCACA  
GCATCCGCCT CCCACCAGCC GCCAGGTGTG TATCCACAGG GCCACAGCGA CACCACT

Fig. 3A

MAPRRARGCRTLGLPAULLLLLRPPATRQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL  
KCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPELSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWEL  
TASASHQPPGVYPQGHSDTT

Fig. 3B

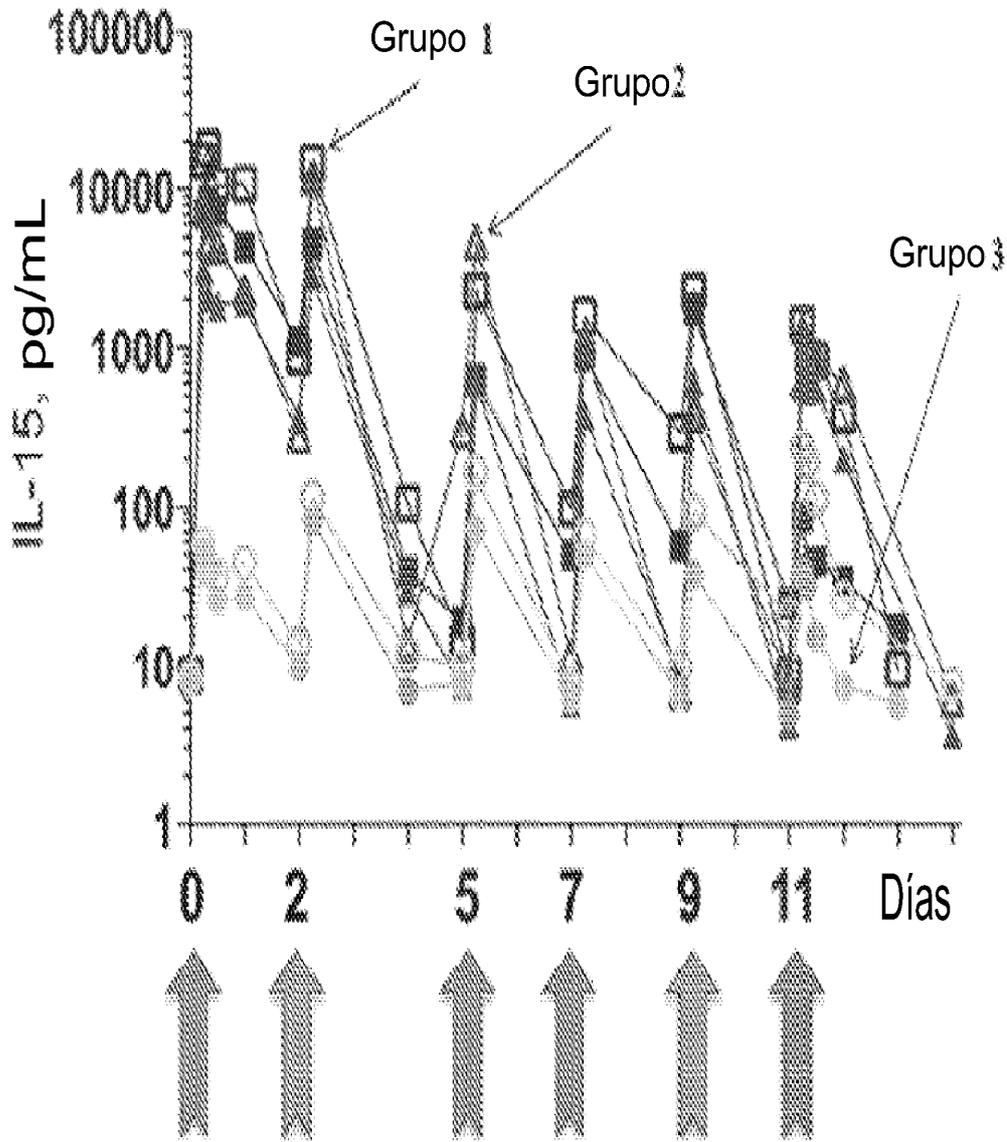
IL-15Ra humano soluble nativo (Fig. 3C-D)

ATGGCCC GCGCGGGGCG CGCGGCTGCC GGACCCTGG TCTCCCGCG CTGCTACTGC TGCTGCTGCT CCGGCGCGCG  
GCGACGCGGG GCATCACGTG CCCTCCCCC ATGTCCGTGG AACACGCAGA CATCTGGGTC AAGAGCTACA GCTTGTA  
 CAGGGAGCGG TACATTTGTA ACTCTGGTTF CAAGCGTAAA GCCGGCACGT CCAGCCTGAC GGAGTGGGTG TTGAACAAGG  
 CCACGAATGT CGCCCACTGG ACAACCCCA GTCTCAATG CATTAGAGAC CCTGCCCTGG TTCACCAAAG GCCAGCGCCA  
 CCCTCCACAG TAACGACGGC AGGGGTGACC CCACAGCCAG AGAGCCTCTC CCCTTCTGGA AAAGAGCCCG CAGCTTCATC  
 TCCAGCTCA AACACACAG CGGCCACAAC AGCAGCTATT GTCCCGGGCT CCCAGCTGAT GCCTTCAAAA TCACCTTCCA  
 CAGGAACCAC AGAGATAAGC AGTCATGAGT CCTCCACGG CACCCCTCT CAGACAACAG CCAAGAAGTG GGAACTCACA  
 GCATCCGCCT CCCACCAGCC GCCAGGTGTG TATCCACAGG GC

Fig. 3C

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIIWKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL  
KCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIIVPGSQLMPKSPSTGITEISSHESHGTPSQTTAKNWEL  
 TASASHQPPGVYPQG

Fig. 3D



Grupo 1: 50 ug/kg IL-15/sIL-15Ra N=2  
Grupo 2: 20 ug/kg IL-15/sIL-15Ra N=2  
Grupo 3: 1 ug/kg IL-15/sIL-15Ra N=2

Fig. 4

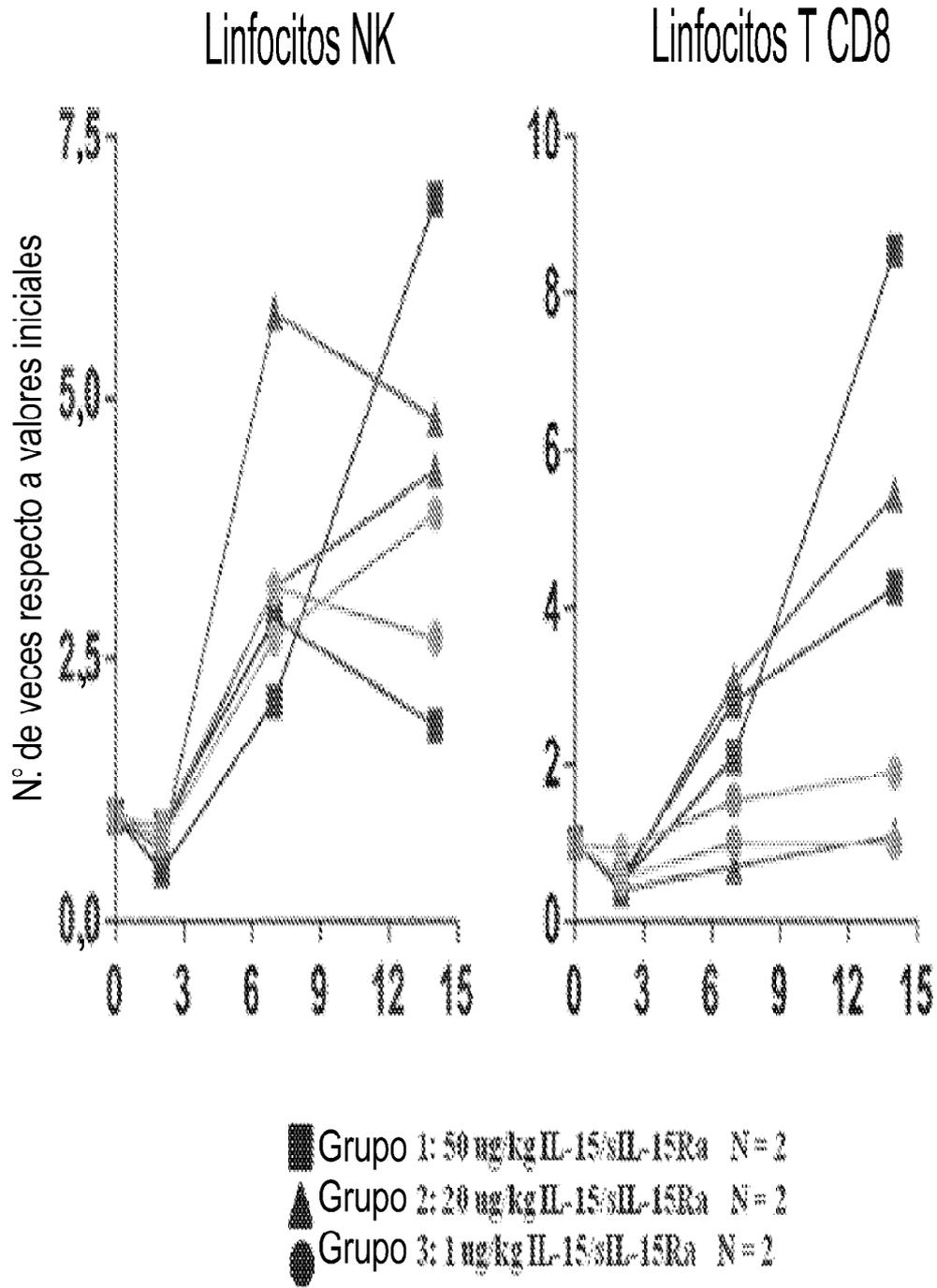


Fig. 5

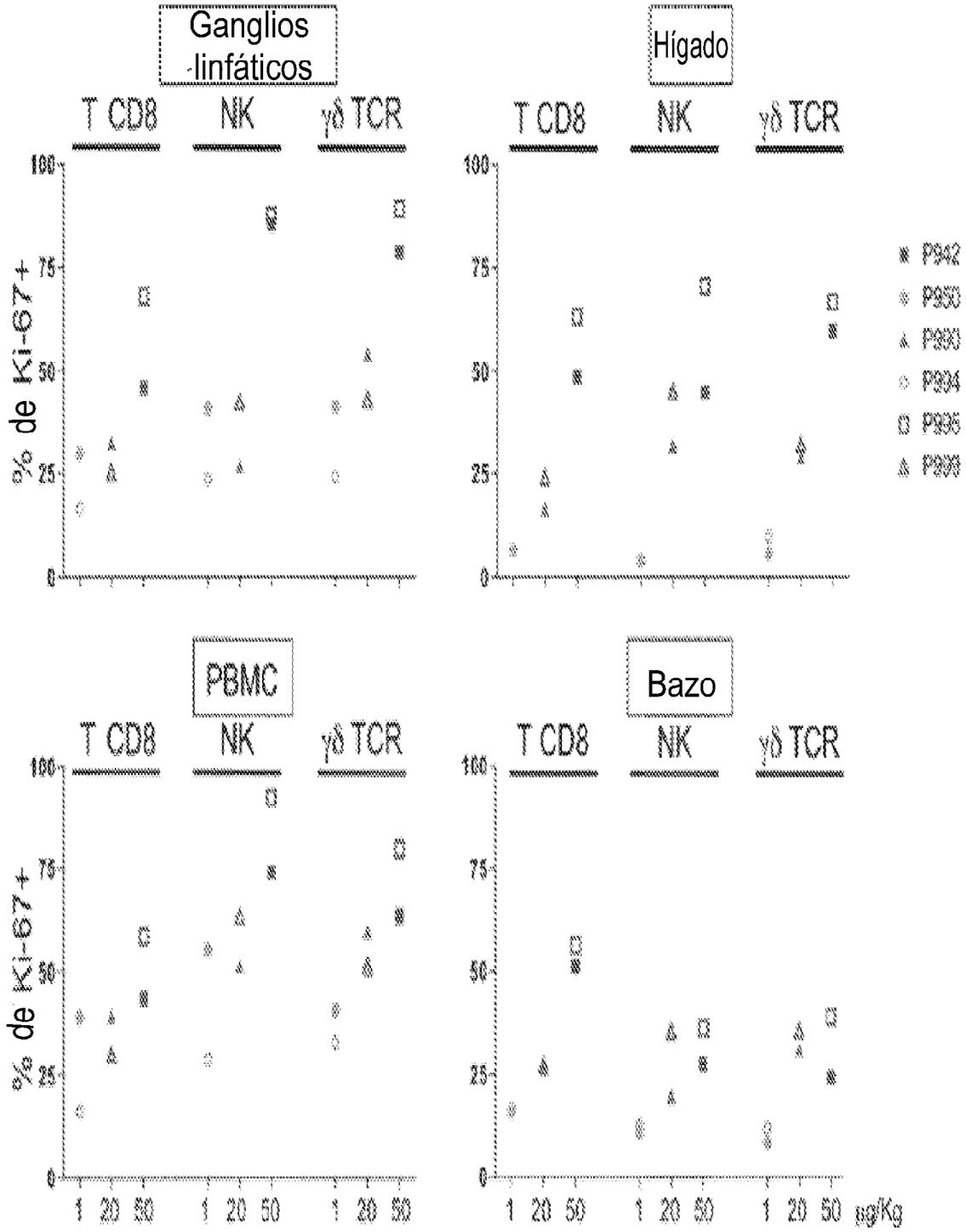


Fig. 6

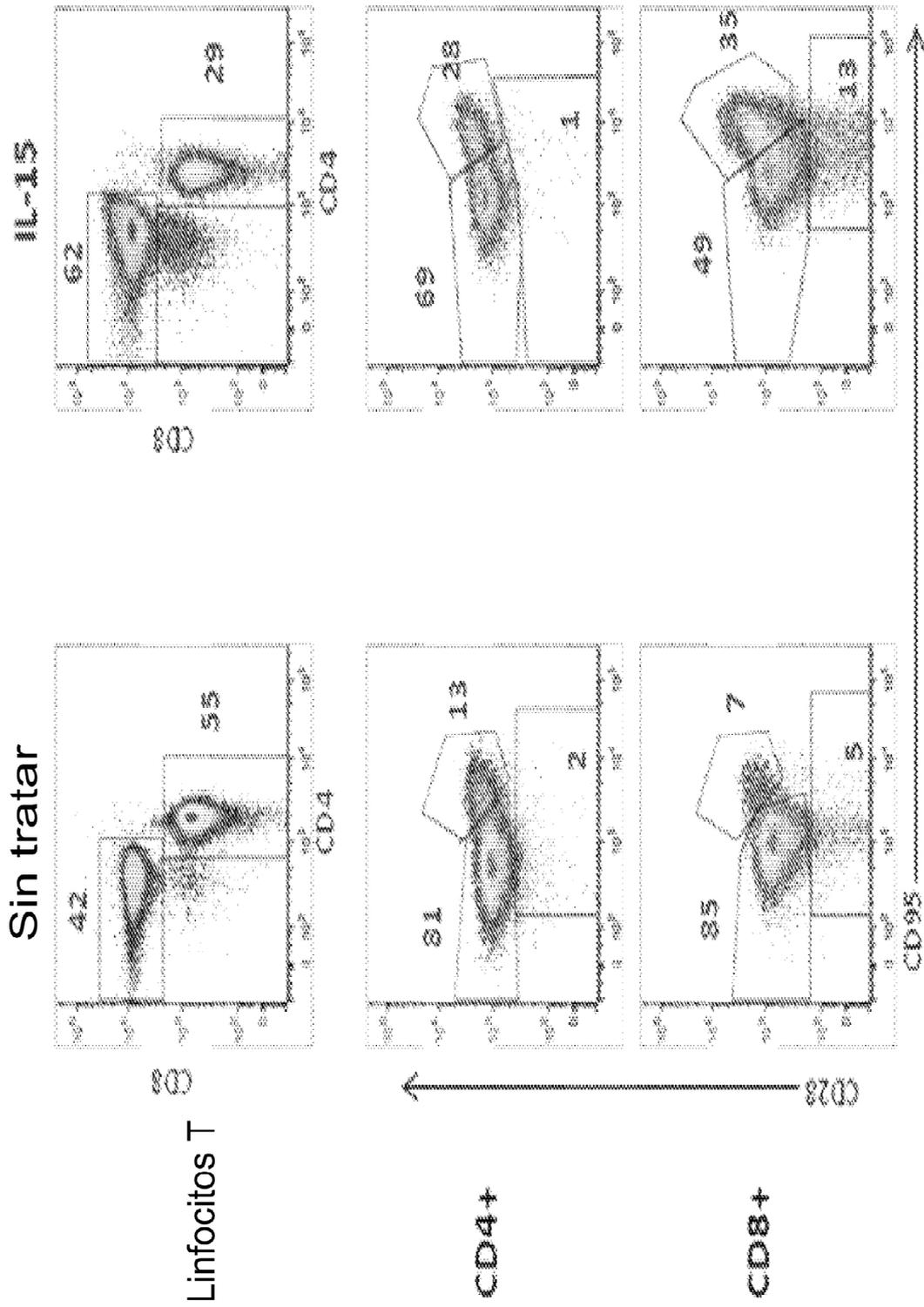


FIG. 7



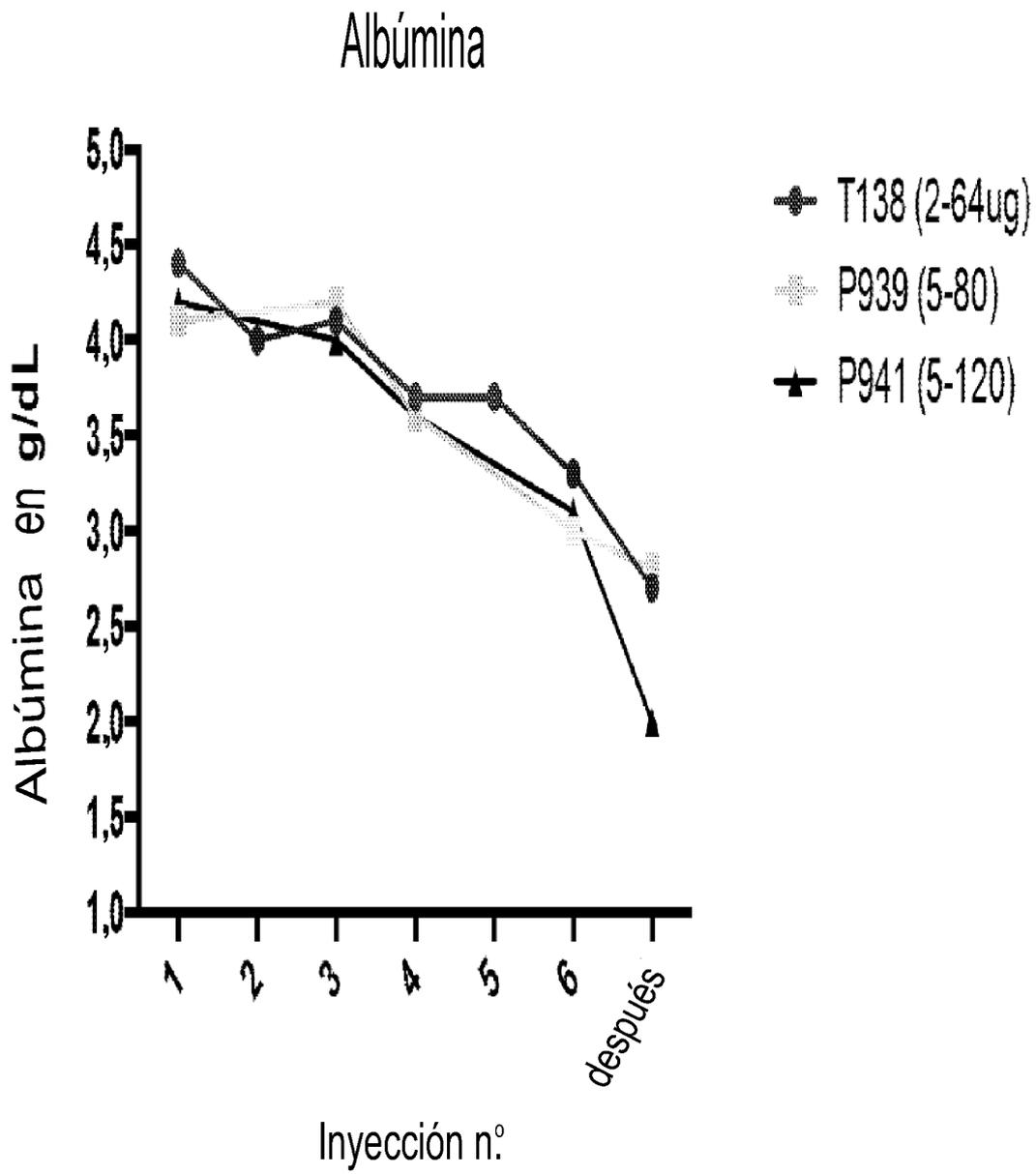


Fig. 9

## Relación Alb/Glob

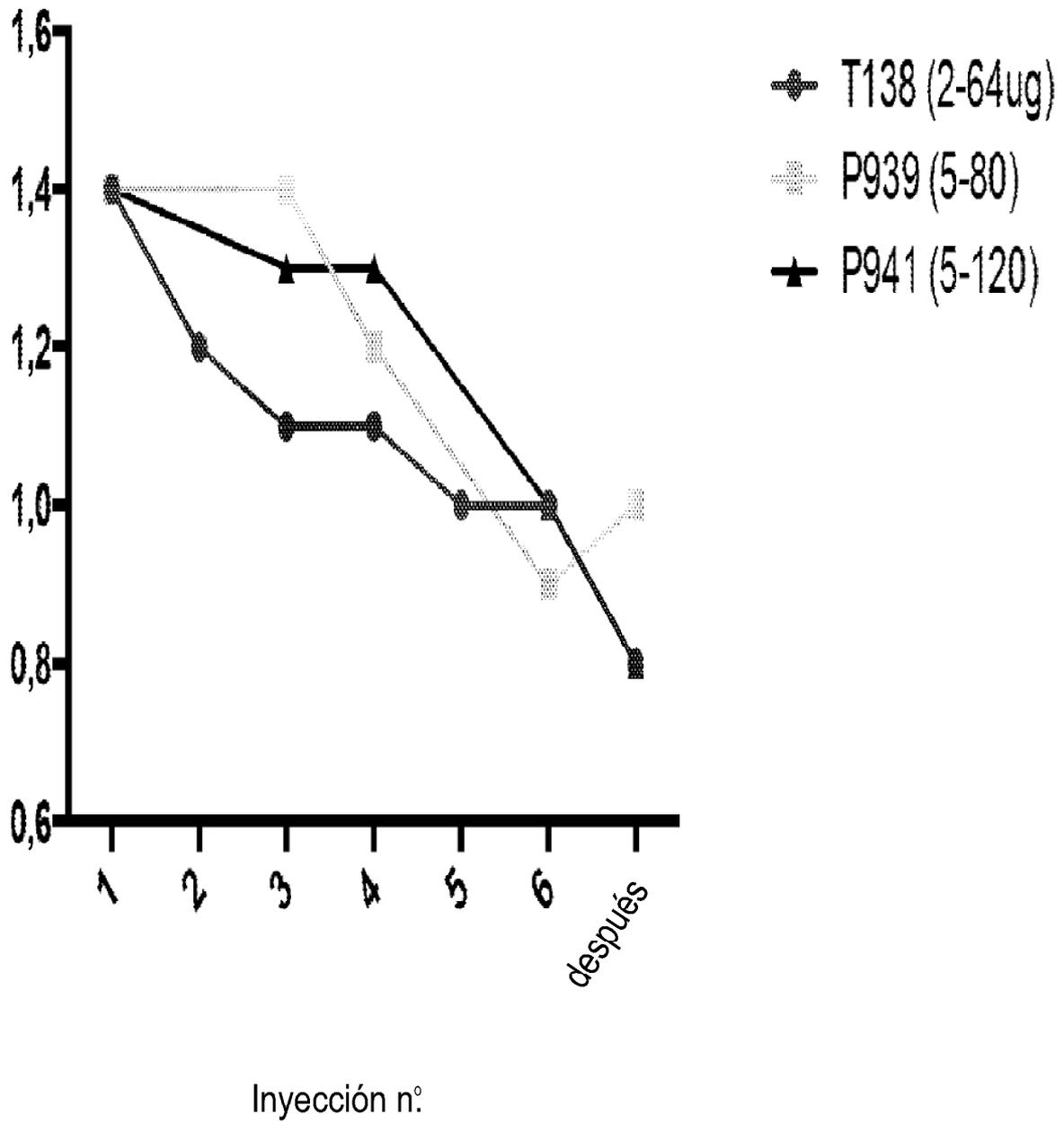


Fig. 10

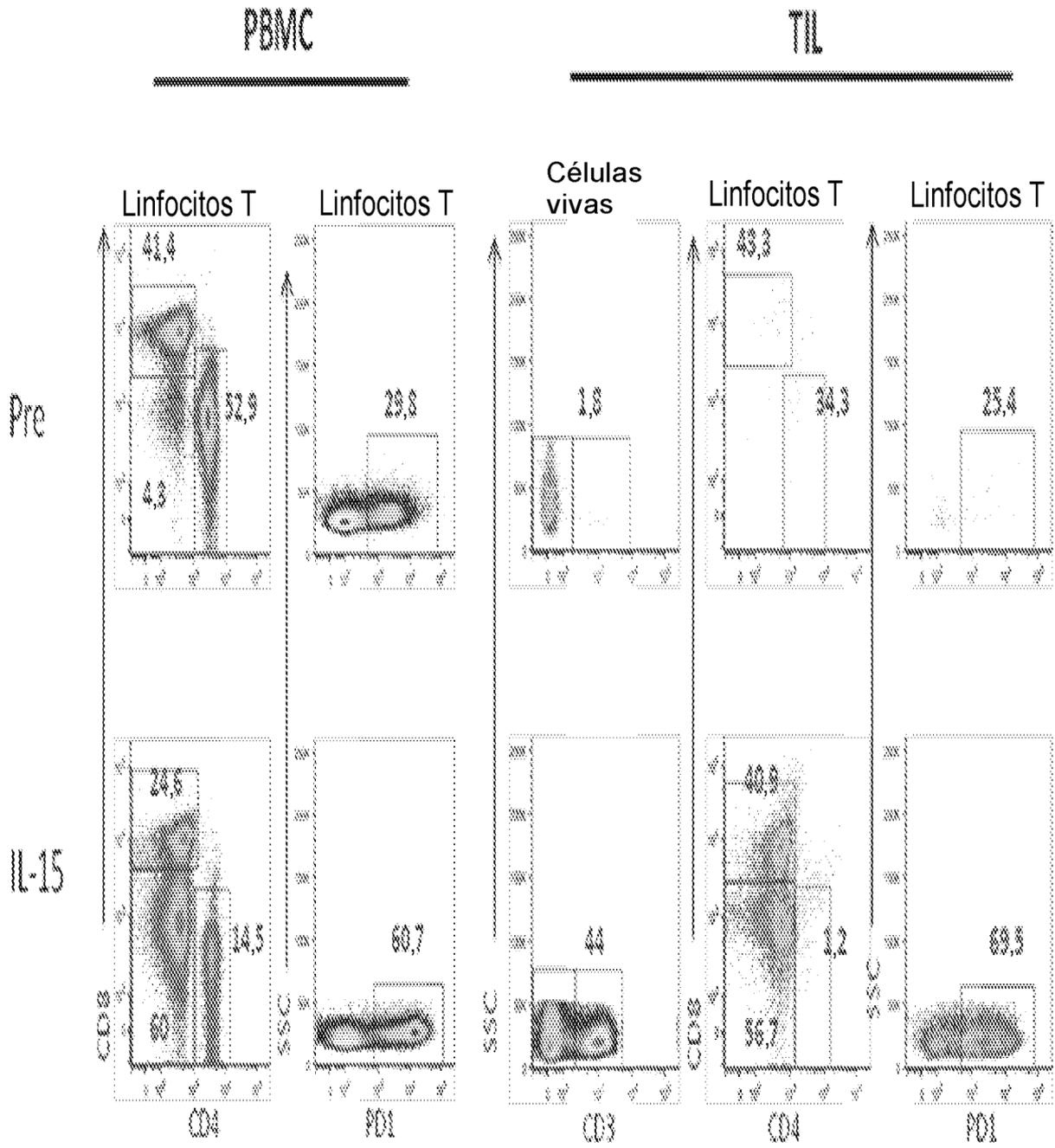


Fig. 11