

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 56289 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/54**

(43) Date de publication :
29.04.2022

(21) N° Dépôt :
56289

(22) Date de Dépôt :
03.08.2018

(30) Données de Priorité :
03.08.2017 US 201762540692P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2018/045105 03.08.2018

(71) Demandeur(s) :
Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)

(72) Inventeur(s) :
WANG, Zhulun ; KANNAN, Gunasekaran ; MOCK, Marissa ; ALI, Khaled, M.K.Z. ; AGRAWAL, Neeraj, Jagdish ; FOLTZ, Ian ; BATES, Daren ; TAKENAKA, Shunseke

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18759207.6

(54) Titre : **MUTÉINES D'INTERLEUKINE-21 ET MÉTHODES DE TRAITEMENT**

(57) Abrégé : L'invention concerne des mutéines d'IL-21 et des protéines de fusion les comprenant destinées à être utilisées dans des méthodes de traitement d'une maladie. Des conjugués, des acides nucléiques, des vecteurs, des cellules hôtes, des compositions pharmaceutiques et des kits associés sont en outre décrits. L'invention concerne également des procédés de préparation desdites mutéines d'IL-21 et de protéines de fusion les comprenant, ainsi que des méthodes de traitement d'un sujet en ayant besoin. Des protéines de liaison à l'antigène PD-1 sont en outre décrites.

Revendications

1. Conjugué, comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la mutéine IL-21 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 2,

QGQDX HMXXM XXXXX XVDXL KNXVN DLVPE FLPAP EDVET NCEWS
AFSCF QKAQL KSANT GNNEX XIXXX XXXLX XXXXX TNAGR RQKHR
LTCPS CDSYE KKPPK EFLXX FXXLL XXMXX QHXSS RTHGS EDS (SEQ ID
n° : 2),

dans lequel « X » représente un quelconque acide aminé, et
dans lequel la différence entre ladite séquence d'acides aminés de mutéine
IL-21 et la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1) est due
à au moins 1 acide aminé.

2. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés dont la différence avec la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1) est due à 7 acides aminés au maximum.

3. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés dont la différence avec la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1) est due à 3, 4, 5, ou 6 acides aminés.

4. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés dont la différence avec la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1) est due à 1 ou 2 acides aminés.

5. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la ou les différence(s) entre la séquence d'acides aminés de la mutéine IL-21 et la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1 se présente(nt) à l'intérieur des (A) acides aminés 10-15, inclus, ou acides aminés 105-123, inclus, de SEQ ID n° : 2, optionnellement, dans lequel la ou les différence(s) se présente(nt) aux acides aminés 11, 14, 15, 109, 110, 112, 113, 116, 119, 120, et/ou 123 de SEQ ID n° : 2 ou (B) acides aminés 5-25, inclus, ou acides aminés 65-80, inclus, de SEQ ID n° : 2, optionnellement, dans lequel la ou les différence(s) se présente(nt) aux acides aminés 5, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, et/ou 80 de SEQ ID n° : 2.

6. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés avec une substitution d'acide aminé relativement à la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1).

7. Conjugué selon la revendication 6, dans lequel la substitution d'acide aminé se présente à la position 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, ou 123 de SEQ ID n° : 1.

8. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une substitution d'acide aminé :

- a. à la position 5, 8, 9, 12, 14, 15, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 116, ou 119 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé aliphatique ;
- b. à la position 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 110, 112, 116, 117, 119, 120, ou 123 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé acide ;
- c. à la position 5, 9, 73, 76, 109, 113, ou 116 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé basique ;
- d. à la position 5, 8, 9, 70, ou 76 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé aromatique ;
- e. à la position 5, 8, 9, 12, 15, 73, 76, 116, ou 119 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé comprenant un amide en chaîne latérale ;
- f. à la position 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 73, 76, 116, ou 119 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé non aromatique comprenant un hydroxyle en chaîne latérale ;
- g. à la position 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, ou 80 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un imino-acide ;
- h. à la position 5, 9, 15, 76, 116, ou 119 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est un acide aminé comprenant une chaîne latérale contenant du soufre ; ou
- i. ou une association de ceux-ci.

9. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une substitution d'acide aminé avec un acide aminé à la position selon le TABLEAU A :

TABLEAU A

Position d'acide aminé de SEQ ID n° : 1	Acide aminé (en code mono-lettre)	Position d'acide aminé de SEQ ID n° : 1	Acide aminé (en code mono-lettre)
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y	72	D, G, ou P
8	A, D, E, N, S, T, V, ou Y	73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ou V
9	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y	75	D, G, ou P
11	D ou S	76	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, ou Y
12	A, D, E, N, S, T, ou V	77	D, G, ou P
13	D	78	D

Position d'acide aminé de SEQ ID n° : 1	Acide aminé (en code mono-lettre)	Position d'acide aminé de SEQ ID n° : 1	Acide aminé (en code mono-lettre)
14	A, D, ou S	79	D
15	A, E, I, M, N, Q, S, T, ou V	80	G, ou P
16	D ou E	109	K
19	D	110	D
23	D	112	D
65	D, G, ou P	113	K
66	D, G, ou P	116	A, D, E, I, K, L, M, N, S, T, ou V
68	Q	117	D
69	D, G, ou P	119	A, D, E, M, N, Q, S, ou T
70	E, G, P, ou Y	120	D
71	L	123	D

10. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend :

- (a) une séquence d'acides aminés de l'un quelconque de SEQ ID n° : 3-21, 23-56, 58-112, 114-198, 249-254, et 283 ; ou
- (b) une séquence d'acides aminés de l'un quelconque de SEQ ID n° : 199 à 208, 210 à 222, 224 à 248, et 255.

11. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés avec deux substitutions d'acide aminé relativement à la séquence d'acides aminés d'IL-21 humaine (SEQ ID n° : 1), optionnellement, dans lequel la substitution d'acide aminé se présente à deux des positions 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, ou 123 de SEQ ID n° : 1.

12. Conjugué selon la revendication 11, dans lequel la substitution d'acide aminé se présente à deux des positions 5, 9, 73, et 76 de SEQ ID n° : 1.

13. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend deux quelconques de ce qui suit :

- (i) un acide aminé à la position 5 de SEQ ID n° : 1, dans lequel ledit acide aminé est sélectionné parmi le groupe constitué de : A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y ;
- (ii) un acide aminé à la position 9 de SEQ ID n° : 1, dans lequel ledit acide aminé est sélectionné parmi le groupe constitué de : A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y ;

- (iii) un acide aminé à la position 73 de SEQ ID n° : 1, dans lequel ledit acide aminé est sélectionné parmi le groupe constitué de : A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ou V ; et
- (iv) un acide aminé à la position 76 de SEQ ID n° : 1, dans lequel ledit acide aminé est sélectionné parmi le groupe constitué de : A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, ou Y.

14. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une substitution d'acide aminé à la position 5, 9, ou 73 de SEQ ID n° : 1, dans lequel l'acide aminé de substitution est sélectionné parmi :

Position d'acide aminé de SEQ ID n° : 1	Acide aminé (en code mono-lettre)
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y
9	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, ou Y
73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, ou V.

15. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une substitution d'acide aminé à la position 76 de SEQ ID n° : 1 et l'acide aminé de substitution à la position 76 est un acide aminé aliphatique ou un acide aminé acide, optionnellement, dans lequel l'acide aminé aliphatique est alanine ou dans lequel l'acide aminé acide est acide glutamique.

16. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 est directement attachée au Fc de l'anticorps.

17. Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 est attachée au Fc de l'anticorps par l'intermédiaire d'un lieur.

18. Conjugué selon la revendication 16 ou 17, dans lequel ledit conjugué comprend une mutéine IL-21 unique, dans lequel ladite mutéine IL-21 unique est liée au terminus C d'une des deux chaînes lourdes d'anticorps.

19. Conjugué selon la revendication 16 ou 17, dans lequel ledit conjugué comprend deux mutéines IL-21, dans lequel la première mutéine IL-21 est liée au terminus C de la première chaîne lourde d'anticorps, et la seconde mutéine IL-21 est liée au terminus C de la seconde chaîne lourde d'anticorps, optionnellement, dans lequel ladite première mutéine IL-21 a la même séquence d'acides aminés que la seconde mutéine IL-21.

20. Conjugué selon la revendication 19, dans lequel ladite première mutéine IL-21 et ladite seconde mutéine IL-21 ont la même séquences d'acides aminés.

- 21.** Conjugué selon la revendication 19, dans lequel ladite première mutéine IL-21 et ladite seconde mutéine IL-21 ont des séquences d'acides aminés différentes.
- 22.** Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés de l'un quelconque de SEQ ID n° : 233-245.
- 23.** Conjugué selon la revendication 22, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 244.
- 24.** Conjugué selon la revendication 22, dans lequel la mutéine IL-21 comprend une séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 245.
- 25.** Conjugué selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1.
- 26.** Conjugué selon la revendication 25, dans lequel la protéine de fusion comprend :
- (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 498-500 ou 519 ; ou
 - (ii) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 391, une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 501-506, et une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de l'un quelconque de SEQ ID n° : 556-558 ; ou
 - (iii) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 508-512 ; ou
 - (iv) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 371, une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant une séquence d'acides aminés de l'un quelconque de SEQ ID n° : 513-518, et une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de l'un quelconque de SEQ ID n° : 559-561 ;
 - (v) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389, et deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 498-500 ou 519 ; ou
 - (vi) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389,

une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 501-506, et
une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de l'un quelconque de SEQ ID n° : 556-558 ; ou
(vii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 508-512 ; ou
(viii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369,
une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 513-518, et
une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de l'un quelconque de SEQ ID n° : 559-561 ; ou
(ix) deux chaînes légères, chacune comprenant une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et une région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 498-500 ou 519 ; ou
(x) deux chaînes légères, chacune comprenant une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et une région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 391,
une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 501-506, et
une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de l'un quelconque de SEQ ID n° : 556-558 ; ou
(xi) deux chaînes légères, chacune comprenant une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et une région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 508-512 ; ou
(xii) deux chaînes légères, chacune comprenant une région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et une région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 371,
une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de l'un quelconque de SEQ ID n° : 513-518, et
une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de l'un quelconque de SEQ ID n° : 559-561.

27. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la protéine de fusion comprend :

- (i) deux chaînes légères, chacune comprenant une CDR1 de LC, CDR2 de LC, et CDR3 de LC comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 385, 386, et 387, respectivement ;
- (ii) deux chaînes lourdes, chacune comprenant une CDR1 de HC, CDR2 de HC, et CDR3 de HC comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 382, 383, et 384, respectivement ; et
- (iii) une mutéine IL-21 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 244, dans lequel la IL-21 est fusionnée à un des chaînes lourdes d'anticorps.

28. Conjugué selon la revendication 27, dans lequel chaque chaîne légère comprend la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et chaque chaîne lourde comprend la région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 388.

29. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la protéine de fusion comprend :

- (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 391 ;
- (ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 556 ; et
- (iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 501.

30. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel :

- (a) la protéine de fusion comprend :
 - (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 ;
 - (ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 556 ; et
 - (iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 501 ; ou
- (b) la protéine de fusion comprend :
 - (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 391 ;
 - (ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 556 ; et
 - (iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 501.

31. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la protéine de fusion comprend :

- (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et
- deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 499, ou

(ii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 499, ou
(iii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 499, ou
(iv) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 519 ; ou
(v) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 519 ; ou
(vi) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 389 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 391, et
deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 519.

32. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la protéine de fusion comprend :

- (i) deux chaînes légères, chacune comprenant une CDR1 de LC, CDR2 de LC, et CDR3 de LC comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 365, 366, et 367, respectivement ;
- (ii) deux chaînes lourdes, chacune comprenant une CDR1 de HC, CDR2 de HC, et CDR3 de HC comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 362, 363, et 364, respectivement ; et
- (iii) une mutéine IL-21 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 244, dans lequel la IL-21 est fusionnée à une des chaînes lourdes d'anticorps.

33. Conjugué selon la revendication 32, dans lequel chaque chaîne légère comprend la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et chaque chaîne lourde comprend la région variable de chaîne lourde de SEQ ID n° : 368.

34. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel :

- (a) la protéine de fusion comprend :
 - (i) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 371 ;
 - (ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 559 ; et
 - (iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 513 ; ou

(b) la protéine de fusion comprend :

(i) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 ;

(ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 559 ; et

(iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 513 ; ou

(c) la protéine de fusion comprend :

(i) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 371 ;

(ii) une chaîne lourde comprenant la chaîne lourde de SEQ ID n° : 559 ; et

(iii) une chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 513.

35. Conjugué selon la revendication 1, dans lequel le conjugué est une protéine de fusion comprenant une mutéine IL-21 et un anticorps anti-PD-1, dans lequel la protéine de fusion comprend :

(i) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 508, ou

(ii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 508, ou

(iii) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 508, ou

(iv) deux chaînes légères, chacune comprenant la chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 511 ; ou

(v) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 511 ; ou

(vi) deux chaînes légères, chacune comprenant la région variable de chaîne légère de SEQ ID n° : 369 et la région constante de chaîne légère de SEQ ID n° : 371, et

deux fusions de mutéine IL-21 de chaîne lourde, chacune comprenant la chaîne lourde fusionnée à une mutéine IL-21 de SEQ ID n° : 511.

36. Kit, comprenant le conjugué de l'une quelconque des revendications précédentes et un récipient.

37. Composition pharmaceutique, comprenant le conjugué de l'une quelconque des revendications précédentes et un vecteur, excipient, ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

38. Composition pharmaceutique selon la revendication 37, pour l'utilisation dans le traitement d'un sujet en ayant besoin.

39. Composition pharmaceutique selon la revendication 38, pour l'utilisation dans le traitement d'un sujet ayant une tumeur solide.