

REIVINDICACIONES

1. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

2. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

3. Un método para prevenir el rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente humano reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

4. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el

paciente reciba un trasplante que comprenda células madre hematopoyéticas, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

5. Un método que comprende administrar a un paciente humano un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde al paciente se le ha administrado anteriormente un anticuerpo anti-CD2 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD2+ en el paciente, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

6. Un método que comprende:

i) administrar a un paciente humano un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD2+ en el paciente, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina; y
ii) posteriormente administrar al paciente un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.

7. Un método para tratar un trastorno de las células madre en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

8. Un método para tratar un trastorno de hemoglobinopatía en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2,

en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

9. Un método para tratar un trastorno mielodisplásico en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

10. Un método para tratar un trastorno de inmunodeficiencia en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

11. Un método para tratar un trastorno metabólico en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

12. Un método para tratar un cáncer en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

13. Un método para tratar un trastorno seleccionado entre el

grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y artritis reumatoide juvenil en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

14. Un método para tratar un trastorno autoinmunitario en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD2, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se conjuga con una citotoxina.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 11423.

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de CDR de región variable de la cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) y un conjunto de CDR de región variable de la cadena ligera (CDR1, CDR2 y CDR3) de anticuerpo LO-CD2A producido por la estirpe celular de hibridoma que tiene el número de acceso de ATCC HB 11423.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es

i) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 1; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 2; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 4; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 5; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 6;

ii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 14; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 15; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 16 o 17; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 18; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 19; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 20;

iii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 7 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 8;

iv) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 9 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 10; o

v) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del

mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 21 o 22 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 23.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, inhibe de manera competitiva la unión de CD2 a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 17.

19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo intacto, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocatenaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el

grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el isotipo IgG es una IgG1 o una IgG4.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en exotoxina A de *Pseudomonas*, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante de los mismos.

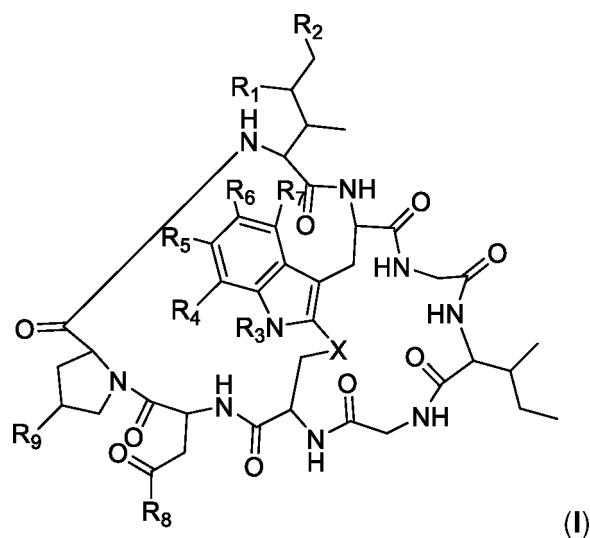
24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina es un inhibidor de la ARN polimerasa.

25. El método de la reivindicación 24, en donde el inhibidor de ARN polimerasa es un inhibidor de ARN polimerasa II.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el inhibidor de ARN polimerasa II es amatoxina.

27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo conjugado con una citotoxina se representa por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es

el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, L es un enlazador, Z es un resto químico y Am es una amatoxina representada por la fórmula (I)



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$;

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es alquilenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C_2-C_6

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

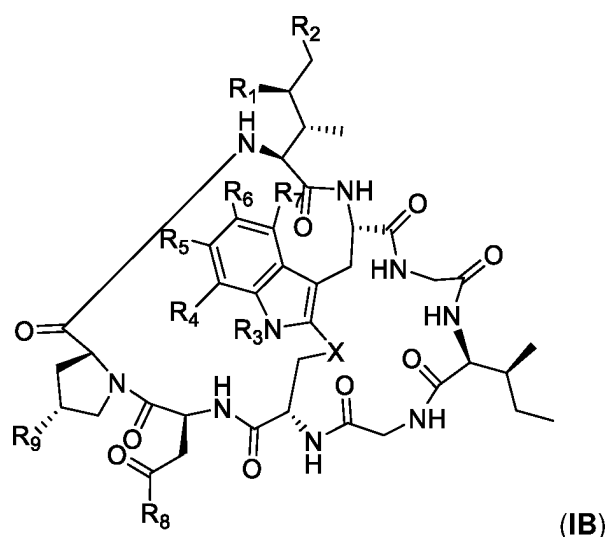
R_D es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenilo opcionalmente sustituido, arilenilo opcionalmente sustituido, heteroarilenilo opcionalmente sustituido, un dipéptido, -C(=O)-, un péptido o una combinación de los mismos;

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

29. El método de la reivindicación 27, en donde Am-L-Z se representa por la fórmula (IB).



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$;

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

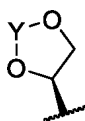
L es alquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilenio C_2-C_6

opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, $-C(=O)-$, un péptido o una combinación de los mismos; y

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

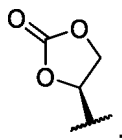
30. El método de la reivindicación 28 o 29, en donde R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:



en donde Y es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR_E)-$ o $-C(R_ER_{E'})-$; y R_E y $R_{E'}$ son cada uno independientemente alquileno $C_1-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquileno $C_1-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, alquenileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquenileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, alquinileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido, cicloalquileno- R_C opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno- R_C opcionalmente sustituido, arileno- R_C opcionalmente sustituido o heteroarileno- R_C opcionalmente sustituido.

31. El método de la reivindicación 30, en donde R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan

para formar:

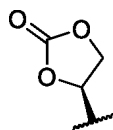


32. El método de la reivindicación 28 o 29, en donde:

(a) R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar:



R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es OR_C ;

R_8 es OH o NH_2 ; y R_9 es H u OH;

(b) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH; R_3 es R_C ;

R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es H, OH u O-alquilo C_1-C_6 ;

R_8 es OH o NH_2 ; y R_9 es H u OH;

(c) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH; R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, OH, OR_C o R_C ;

R_8 es OH o NH_2 ; y R_9 es H u OH;

o

(d) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

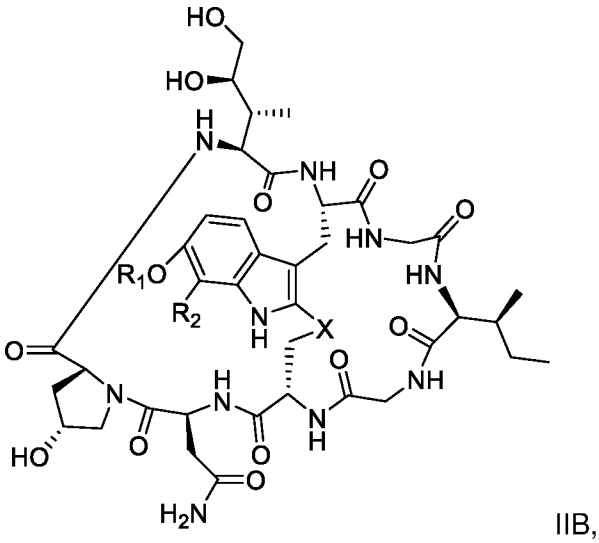
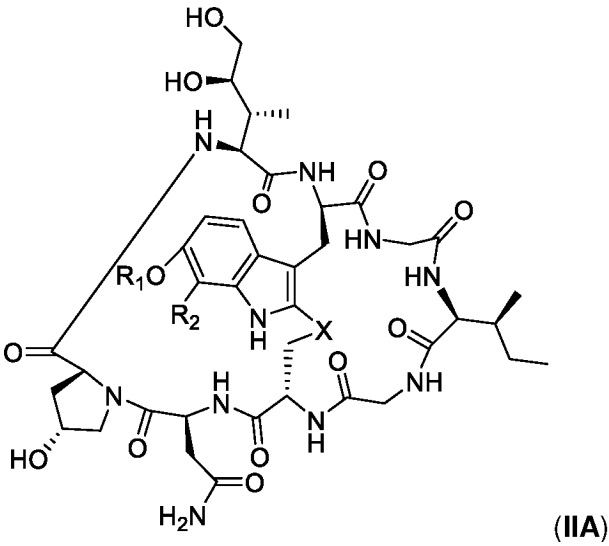
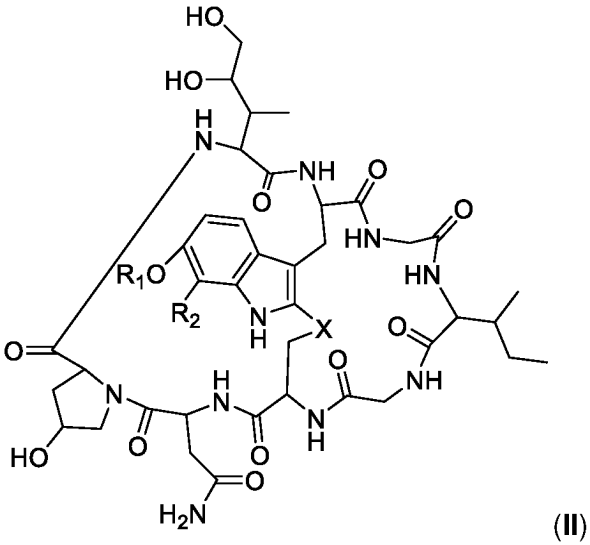
R_3 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente H u OH;

R_8 es OR_C o NHR_C ; y R_9 es H u OH.

33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del

mismo conjugado con una citotoxina se representa por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina y el conjugado amatoxina-enlazador Am-L-Z se representa por la fórmula (II), la fórmula (IIA) o la fórmula (IIB)



en donde X es S, SO o SO₂;

R_1 es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

R_2 es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo;

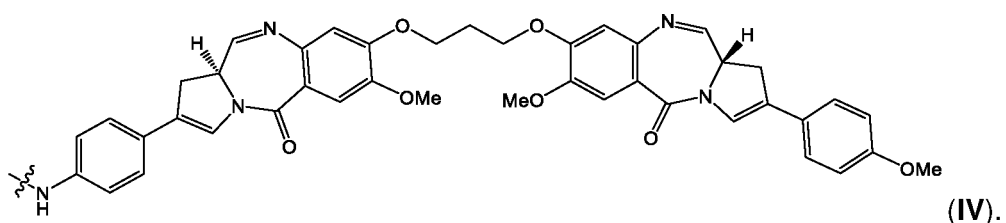
en donde cuando R_1 es H, R_2 es el enlazador y cuando R_2 es H, R_1 es el enlazador.

34. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina es una auristatina seleccionada entre el grupo que consiste en monometil auristatina E y monometil auristatina F.

36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina es una antraciclina seleccionada entre el grupo que consiste en daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina.

37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la citotoxina es un derivado de dímero de pirrolobenzodiacepina representado por la fórmula (IV).



38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-37, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina es internalizado por una célula inmunitaria después de la administración al paciente.

39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-38, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina es capaz de promover la necrosis de una célula inmunitaria.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-39, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina es capaz de reclutar una o más proteínas del complemento a una célula inmunitaria tras la administración al paciente.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-40, en donde la célula inmunitaria se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T y linfocito NK.

42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-40, en donde el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.

43. El método de la reivindicación 42, en donde:

(a) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 1 hora y 7 días después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente;

(b) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 6 horas y 3 días después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente;

(c) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 36 horas después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente; o

(d) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente aproximadamente 24 horas después de que la concentración del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la citotoxina se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-40, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas mantienen el potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de aproximadamente dos o más días tras el trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y

15-44, en donde las células madre hematopoyéticas son autólogas con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas son alogénas con respecto al paciente.

46. El método de la reivindicación 45, en donde las células madre hematopoyéticas coinciden en HLA con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas no coinciden en HLA con respecto al paciente.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4-6 y 15-41, en donde la población de células CD2+ comprende linfocitos T.

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-47, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas son capaces de ubicarse en el tejido hematopoyético y/o restablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y 15-48, en donde tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas originan la recuperación de una población de células seleccionada entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-49, en donde el paciente padece un trastorno de células madre, un trastorno de hemoglobinopatía, un trastorno

mielodisplásico, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno metabólico, un cáncer o un trastorno autoinmunitario.

51. El método de la reivindicación 8 o 50, en donde el trastorno de hemoglobinopatía se selecciona entre el grupo que consiste en anemia falciforme, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich.

52. El método de la reivindicación 10 o 50, en donde el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia congénita o una inmunodeficiencia adquirida.

53. El método de la reivindicación 52, en donde la inmunodeficiencia adquirida es el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

54. El método de la reivindicación 11 o 50, en donde el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática.

55. El método de la reivindicación 12 o 50, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.

56. El método de la reivindicación 12 o 50, en donde el cáncer es un cáncer hemático.

57. El método de la reivindicación 12 o 50, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide crónica o leucemia linfoide crónica.

58. El método de la reivindicación 12 o 50, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

59. El método de la reivindicación 12 o 50, en donde el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.

60. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 15-59, en donde el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiper inmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfohistiocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil.

61. El método de la reivindicación 14 o 50, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de disfunción inmunitaria por fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide

cicatricial, dermatitis herpética celiaca, enfermedad de críoaglutinina, síndrome CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conectivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclono mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.

62. El método de la reivindicación 14 o 50, en donde el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes de tipo 1.

63. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 50-62, en donde el método trata el trastorno o cáncer.

64. Un conjugado representado por la fórmula Ab-Z-L-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD2, Z es un resto químico, L es un enlazador

y Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en exotoxina A de *Pseudomonas*, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante de los mismos.

65. El conjugado de la reivindicación 64, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 11423.

66. El conjugado de la reivindicación 64, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es

i) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 1; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 2; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 4; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 5; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 6;

ii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 14; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 15; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 16 o 17; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 18; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 19; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 20;

iii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 7 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 8;

iv) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 9 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 10; o

v) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 21 o 22 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 23.

67. El conjugado de la reivindicación 64, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe de manera competitiva la unión de CD2 a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 142.

68. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 64-67, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocatenaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C, OR_D, R_C o R_D;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

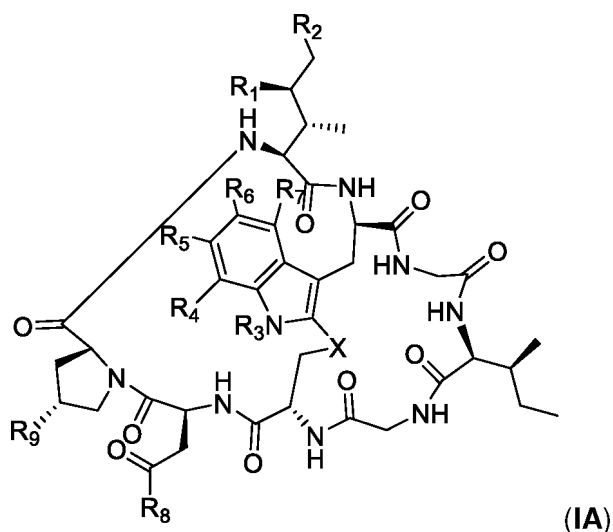
R_D es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenilo opcionalmente sustituido, arilenilo opcionalmente sustituido o heteroarilenilo opcionalmente sustituido, un dipéptido, -C(=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

73. El conjugado de la reivindicación 72, en donde Am es una amatoxina representada por la fórmula (IA).



en donde R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o NR_CR_D ;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$;

R_C es $-L-Z$;

R_D es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

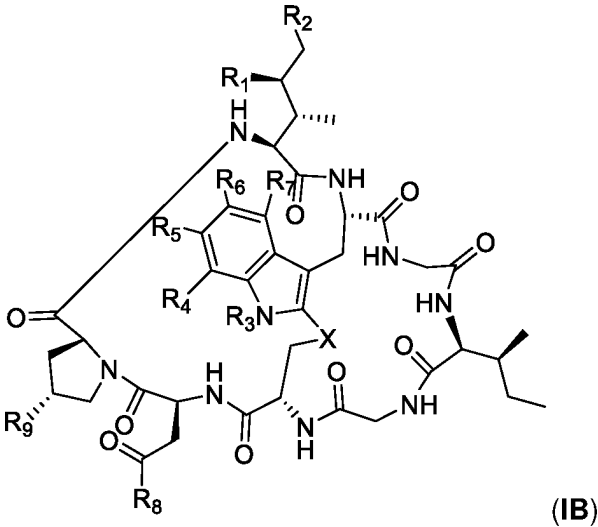
L es alquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilenio C_2-C_6 opcionalmente sustituido, heteroalquilenio C_2-C_6

opcionalmente sustituido, alquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, un dipéptido, -(C=O)-, un péptido o una combinación de los mismos;

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C.

74. El conjugado de la reivindicación 72, en donde Am es una amatoxina representada por la fórmula (IB).



en donde R₁ es H, OH, OR_A u OR_C;

R₂ es H, OH, OR_B u OR_C;

R_A y R_B, cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R₃ es H, R_C o R_D;

R₄, R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, OH, OR_C, OR_D, R_C o R_D;

R₈ es OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C o NR_CR_D;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es -S-, -S(O)- o -SO₂-;

R_C es -L-Z;

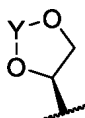
R_D es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquenilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, heteroalquinilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenilo opcionalmente sustituido, arilenilo opcionalmente sustituido, heteroarilenilo opcionalmente sustituido, un dipéptido, -C(=O)-, un péptido o una combinación de los mismos; y

Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,

en donde Am comprende exactamente un sustituyente R_C .

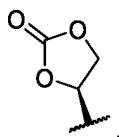
75. El conjugado de la reivindicación 73 o 74, en donde R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros de fórmula:



en donde Y es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR_E)-$ o $-C(R_E R_{E'})-$; y

R_E y $R_{E'}$ son cada uno independientemente alquileo C_1-C_6-
 R_C opcionalmente sustituido, heteroalquileo $C_1-C_6-R_C$
opcionalmente sustituido, alquenileo $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente
sustituido, heteroalquenileo $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente
sustituido, alquinileo $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido,
heteroalquinileo $C_2-C_6-R_C$ opcionalmente sustituido,
cicloalquileo- R_C opcionalmente sustituido,
heterocicloalquileo- R_C opcionalmente sustituido, arileo- R_C
opcionalmente sustituido o heteroarileo- R_C opcionalmente
sustituido.

76. El conjugado de la reivindicación 75, en donde R_A y R_B ,
junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se
combinan para formar:

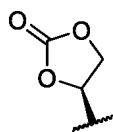


77. El conjugado de la reivindicación 73 o 74, en donde:

a) R_1 es H, OH u OR_A ;

R_2 es H, OH u OR_B ;

R_A y R_B , junto con los átomos de oxígeno a los que están
unidos, se combinan para formar:



R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son cada uno H;

R_5 es OR_C ;

R_8 es OH o NH_2 ; y

R_9 es H u OH;

b) R_1 y R_2 son cada uno independientemente H u OH;

R_3 es R_C ;

R₄, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₅ es H, OH u O-alquilo C₁-C₆;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH;

c) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, OH, OR_C o R_C;

R₈ es OH o NH₂; y

R₉ es H u OH;

o

d) R₁ y R₂ son cada uno independientemente H u OH;

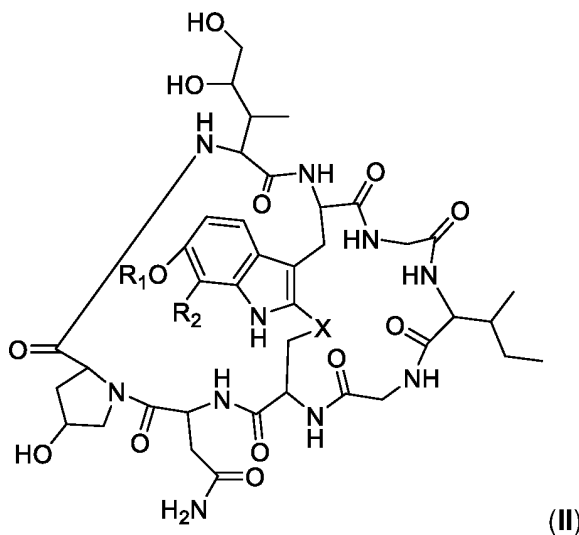
R₃, R₆ y R₇ son cada uno H;

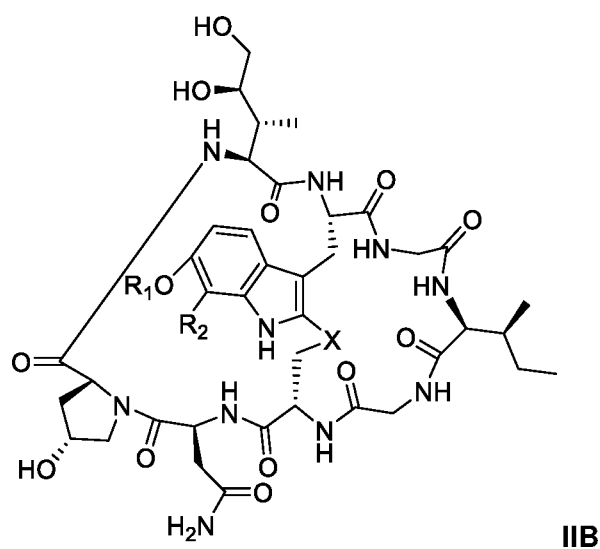
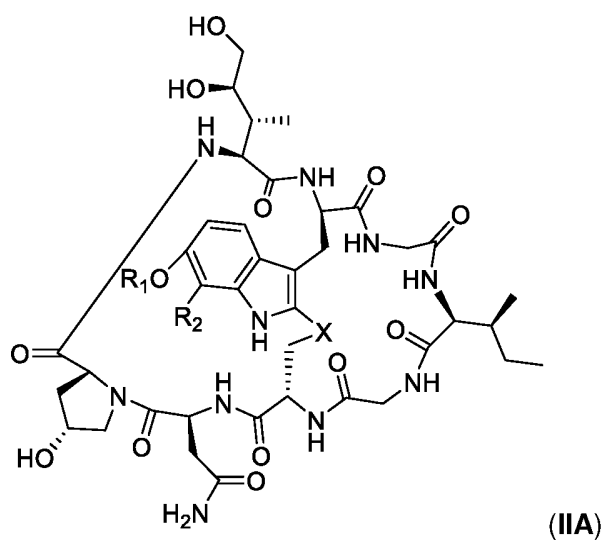
R₄ y R₅ son cada uno independientemente H u OH;

R₈ es OR_C o NHR_C; y

R₉ es H u OH.

78. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 64-70, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo conjugado con una citotoxina se representa por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina y el conjugado amatoxina-enlazador Am-L-Z se representa por la fórmula (II), la fórmula (IIA) o la fórmula (IIB)





en donde X es S, SO o SO₂;

R₁ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

R₂ es H o un enlazador unido covalentemente al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo a través de un resto químico Z, formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en el enlazador y un sustituyente reactivo presente dentro de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo;

en donde cuando R₁ es H, R₂ es el enlazador y cuando R₂ es H, R₁ es el enlazador.

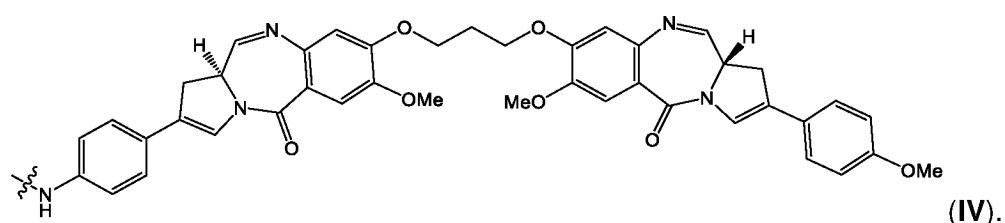
79. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 64-70, en donde:

(a) Cy es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4; o

(b) Cy es una auristatina;

(c) Cy es una antraciclina seleccionada entre el grupo que consiste en daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina; o

(d) Cy es un derivado de dímero de pirrolobenzodiacepina representado por la fórmula (IV)



80. El conjugado de la reivindicación 79, en donde la auristatina es monometil auristatina E y monometil auristatina F.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 64-70, en donde la Cy es un inhibidor de la ARN polimerasa.

82. El método de la reivindicación 81, en donde el inhibidor de ARN polimerasa es un inhibidor de ARN polimerasa II.

83. El método de la reivindicación 82, en donde el inhibidor de ARN polimerasa II es amatoxina.

84. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 64-83 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

85. La composición farmacéutica de la reivindicación 84, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intratumoral, parenteral, intratecal o intracerebroventricular a un paciente humano.

86. La composición farmacéutica de la reivindicación 84, en donde la composición farmacéutica se formula para la administración intravenosa a un paciente humano.

87. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

88. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2 o fragmento de unión a antígeno del mismo.

89. Un método para prevenir el rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente humano reciba un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.

90. Un método para agotar una población de células CD2+ en un paciente humano que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas, comprendiendo el método administrar al

paciente una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD2, o fragmento de unión a antígeno del mismo, antes de que el paciente reciba un trasplante que comprenda células madre hematopoyéticas.

91. Un método que comprende administrar a un paciente humano un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas, en donde al paciente se le ha administrado anteriormente un anticuerpo anti-CD2 o fragmento de unión a antígeno del mismo, en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD2+ en el paciente.

92. Un método que comprende:

- a. administrar a un paciente humano un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD2 en una cantidad suficiente para agotar una población de células CD2+ en el paciente; y
- b. posteriormente administrar al paciente un trasplante que comprende células madre hematopoyéticas.

93. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 11423.

94. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de CDR de región variable de la cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) y un conjunto de CDR de región variable de la cadena ligera (CDR1, CDR2 y CDR3) de anticuerpo LO-CD2A producido por la estirpe celular de hibridoma que tiene el número de acceso de ATCC HB 11423.

95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es

i) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 1; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 2; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 3; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 4; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 5; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 6;

ii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR-H1 como se expone en la SEQ ID NO: 14; una CDR-H2 como se expone en la SEQ ID NO: 15; una CDR-H3 como se expone en la SEQ ID NO: 16 o 17; y que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR-L1 como se expone en la SEQ ID NO: 18; una CDR-L2 como se expone en la SEQ ID NO: 19; y una CDR-L3 como se expone en la SEQ ID NO: 20;

iii) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 7 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 8;

iv) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 9 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 10; o

v) un anticuerpo anti-CD2, o parte de unión a antígeno del

mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 21 o 22 y que comprende una región variable de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 23.

96. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, inhibe de manera competitiva la unión de CD2 a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 95.

97. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-96, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo intacto, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocatenaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

98. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-97, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

99. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-98, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre

el grupo que consiste en IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

100. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-99, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es internalizado por una célula inmunitaria después de la administración al paciente.

101. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-100, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de promover la necrosis de una célula inmunitaria.

102. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-101, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de reclutar una o más proteínas del complemento a una célula inmunitaria tras la administración al paciente.

103. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 100-102, en donde la célula inmunitaria se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T y linfocito NK.

104. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 89-92, en donde el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.

105. El método de la reivindicación 104, en donde:

(a) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 1 hora y 7 días

después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente

(b) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 6 horas y 3 días después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente;

(c) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente entre 12 horas y 36 horas después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente; o

(d) el trasplante que comprende células madre hematopoyéticas se administra al paciente 24 horas después de que la concentración del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se haya eliminado sustancialmente de la sangre del paciente.

106. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 89-92, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas mantienen el potencial funcional de células madre hematopoyéticas después de dos o más días tras el trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

107. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde las células madre hematopoyéticas son autólogas con respecto al paciente o las células madre hematopoyéticas son alogénas con respecto al paciente.

108. El método de la reivindicación 107, en donde las células madre hematopoyéticas coinciden en HLA con respecto al paciente

o las células madre hematopoyéticas no coinciden en HLA con respecto al paciente.

109. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde la población de células CD2+ comprende linfocitos T.

110. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde las células madre hematopoyéticas o la progenie de las mismas son capaces de ubicarse en el tejido hematopoyético y/o restablecer la hematopoyesis después del trasplante de las células madre hematopoyéticas al paciente.

111. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde tras el trasplante al paciente, las células madre hematopoyéticas originan la recuperación de una población de células seleccionada entre el grupo que consiste en megacariocitos, trombocitos, plaquetas, eritrocitos, mastocitos, mioblastos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos, microglía, granulocitos, monocitos, osteoclastos, células presentadoras de antígenos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y linfocitos B.

112. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-111, en donde el paciente padece un trastorno de las células madre y/o un trastorno de hemoglobinopatía.

113. El método de la reivindicación 112, en donde el trastorno de hemoglobinopatía se selecciona entre el grupo que consiste en anemia falciforme, talasemia, anemia de Fanconi, anemia aplásica y síndrome de Wiskott-Aldrich.

114. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el paciente padece un mielodisplásico, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno metabólico, un cáncer o un trastorno autoinmunitario.

115. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno de inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia congénita o una inmunodeficiencia adquirida.

116. El método de la reivindicación 115, en donde la inmunodeficiencia adquirida es el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

117. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades de almacenamiento de glucógeno, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler, esfingolipidosis y leucodistrofia metacromática.

118. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, linfoma, mieloma múltiple y neuroblastoma.

119. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es un cáncer hemático.

120. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide crónica o leucemia linfoide crónica.

121. El método de la reivindicación 114, en donde el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma no Hodgkin.

122. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el paciente padece un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deficiencia de adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobulina M, enfermedad de Chediak-Higashi, linfocitosis hereditaria, osteopetrosis, osteogénesis imperfecta, enfermedades de almacenamiento, talasemia mayor, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil.

123. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, lupus sistémico humano, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de la psoriasis, diabetes mellitus de tipo 1, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, alopecia universal, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Chagas, síndrome de disfunción inmunitaria por fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de Crohn, penfigoide cicatricial, dermatitis herpética celiaca, enfermedad de crioglobulina, síndrome CREST, enfermedad de Degos, lupus discoide, disautonomía, endometriosis, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura

trombocitopénica idiopática y/o aguda, fibrosis pulmonar idiopática, neuropatía por IgA, cistitis intersticial, artritis juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen plano, enfermedad de Lyme, enfermedad de Meniere, enfermedad mixta del tejido conectivo, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclono mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, policondritis, polimiositis y dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, vulvodinia y granulomatosis de Wegener.

124. El método de la reivindicación 114, en donde el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o diabetes de tipo 1.

125. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 87-92, en donde el método trata el trastorno o cáncer.