

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo aislado que se une a una proteína MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados de entre los grupos que consisten en los SEQ ID NO: 94, 108, 116, 146, 147, 308, y 311; una región HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 110, 111, 118, 119, 10 120, 121, 122, 149, 150, 151, 152, 153, 309, y 312; y una región HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 102, 100, 101, 102, 112, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 154, 310, y 313; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 104, 103, 113, 130, 131, 15 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 156, 157, 158, 314, y 317; una región HVR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO.: 105, 106, 114, 139, 140, 141, 142, 143, 159, 160, 161, 315, y 318; y una región HVR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 107, 115, 144, 145, 163, 316, y 319.
- 20 2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 94; una región HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 96-99; y una 25 región HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 102, 100, y 101; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 104 y 103; una región HVR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 105-106; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 107.
- 30 3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en la que la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de

- aminoácidos del SEQ ID NO:108; una región HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los SEQ ID NO: 110-111; y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:112; y la región de la variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:113; una región HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:114; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:115.
4. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:116; una región HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:118-122; y una región HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 123-129; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los SEQ ID NO:130-138; una región HVR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:139-143; y una región HVR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:144-145.
5. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:146-147; una región HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 149-153; y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:154; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:156-158; una región HVR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO:159-161; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:163.
6. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:94; una región HVR-H2 que comprende la secuencia de

aminoácidos del SEQ ID NO: 96; y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:102; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:104; una región HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:105; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:107.

7. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:308; una región HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 309; y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:310; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:314; una región HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:315; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:316.

8. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:311; una región HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 312; y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:313; y la región variable de cadena ligera comprende: una región HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:317; una región HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:318; y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:319.

9. Un anticuerpo que se liga a una proteína MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 del anticuerpo 4A-301, 4A-302, 4A-303, 4A-304, 4A-305, 4A-306, 4A-307, 4A-308, 4A-309, 4A-310, 4A-311, 4A-312, 4A-313, 4A-314, 4A-419, o 4A-450.

10. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende las regiones HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-301, 4A-302, 4A-303, 4A-304, 4A-305, 4A-306, 4A-307, 4A-308, 4A-309, 4A-310, 4A-311, 4A-312, 4A-313, 4A-314, 4A-419, o 4A-450.

11. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una región HVR-H1, una región HVR-H2, y una región HVR-H3 y una región variable de cadena ligera que comprende una región HVR-L1, una región HVR-L2, y una región HVR-L3, donde el anticuerpo comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-301, 4A-302, 4A-303, 4A-304, 4A-305, 4A-306, 4A-307, 4A-308, 4A-309, 4A-310, 4A-311, 4A-312, 4A-313, 4A-314, 4A-419, o 4A-450.
12. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 del anticuerpo 4A-315, 4A-316, 4A-317, 4A-318, 4A-319, 4A-320, 4A-321, 4A-322, 4A-323, 4A-324, 4A-325, 4A-326, 4A-327, 4A-328, 4A-329, 4A-330, o 4A-331.
13. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende las regiones HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-315, 4A-316, 4A-317, 4A-318, 4A-319, 4A-320, 4A-321, 4A-322, 4A-323, 4A-324, 4A-325, 4A-326, 4A-327, 4A-328, 4A-329, 4A-330, o 4A-331.
14. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una región HVR-H1, una región HVR-H2, y una región HVR-H3 y una región variable de cadena ligera que comprende una región HVR-L1, una región HVR-L2, y una región HVR-L3, donde el anticuerpo comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-315, 4A-316, 4A-317, 4A-318, 4A-319, 4A-320, 4A-321, 4A-322, 4A-323, 4A-324, 4A-325, 4A-326, 4A-327, 4A-328, 4A-329, 4A-330, o 4A-331.
15. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 del anticuerpo 4A-332, 4A-333, 4A-334, 4A-335, 4A-336, 4A-337, 4A-338, 4A-339, 4A-340, 4A-341, 4A-342, 4A-343, 4A-344, 4A-345, 4A-346, 4A-347, 4A-348, 4A-349, 4A-350, 4A-351, 4A-352, 4A-353, 4A-354, 4A-355, 4A-356, 4A-357, 4A-358, 4A-359, 4A-360, 4A-361, 4A-362, 4A-363, 4A-364, 4A-365, 4A-366, 4A-367, 4A-368, 4A-369, 4A-370, 4A-371, 4A-372, 4A-373, 4A-374, 4A-375, 4A-376, 4A-377, 4A-378, 4A-379, 4A-380, o 4A-381.
16. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región

- variable de cadena ligera comprende las regiones HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-332, 4A-333, 4A-334, 4A-335, 4A-336, 4A-337, 4A-338, 4A-339, 4A-340, 4A-341, 4A-342, 4A-343, 4A-344, 4A-345, 4A-346, 4A-347, 4A-348, 4A-349, 4A-350, 4A-351, 4A-352, 4A-353, 4A-354, 4A-355, 4A-356, 4A-357, 4A-358, 4A-359, 4A-360, 4A-361, 4A-362, 4A-363, 4A-364, 4A-365, 4A-366, 4A-367, 4A-368, 4A-369, 4A-370, 4A-371, 4A-372, 4A-373, 4A-374, 4A-375, 4A-376, 4A-377, 4A-378, 4A-379, 4A-380, o 4A-381.
- 5 17. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 y una region variable de cadena ligera que comprende las regiones HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3, donde el anticuerpo comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-332, 4A-333, 4A-334, 4A-335, 4A-336, 4A-337, 4A-338, 4A-339, 4A-340, 4A-341, 4A-342, 4A-343, 4A-344, 4A-345, 4A-346, 4A-347, 4A-348, 4A-349, 4A-350, 4A-351, 4A-352, 4A-353, 4A-354, 4A-355, 4A-356, 4A-357, 4A-358, 4A-359, 4A-360, 4A-361, 4A-362, 4A-363, 4A-364, 4A-365, 4A-366, 4A-367, 4A-368, 4A-369, 4A-370, 4A-371, 4A-372, 4A-373, 4A-374, 4A-375, 4A-376, 4A-377, 4A-378, 4A-379, 4A-380, o 4A-381.
- 10 18. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende las regiones HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 del anticuerpo 4A-382, 4A-383, 4A-384, 4A-385, 4A-386, 4A-387, 4A-388, 4A-389, o 4A-390.
- 15 19. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende las regiones HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-382, 4A-383, 4A-384, 4A-385, 4A-386, 4A-387, 4A-388, 4A-389, o 4A-390.
- 20 20. Un anticuerpo que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una región HVR-H1, una región HVR-H2, y una región HVR-H3 y una región variable de cadena ligera que comprende una región HVR-L1, una región HVR-L2, y una región HVR-L3, donde el anticuerpo comprende las HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 del anticuerpo 4A-382, 4A-383, 4A-384, 4A-385, 4A-386, 4A-387, 4A-388, 4A-389, o 4A-390.
- 25 21. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 9, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 5-15, 304, y 306.
- 30

22. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 12, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 24-30.
- 5 23. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 15, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 40-53.
- 10 24. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 18, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 76-84.
- 15 25. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 10, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 17-22, 305, y 307.
- 20 26. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 13, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 32-36.
- 25 27. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 16, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 55-74.
- 30 28. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 19, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 86-93.
29. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 11, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 5-15, 304, y 306, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 17-22, 305, y 307.

- 5 30. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 14, donde el anticuerpo comprende una region variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 24-30, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 32-36.
- 10 31. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 17, donde el anticuerpo comprende una region variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 40-53, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 55-74.
- 15 32. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 20, donde el anticuerpo comprende una region variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 76-84, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 86-93.
- 20 33. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 6-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 320-343.
- 25 34. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9-11, 21, 25, 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 336-343 y la cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 22, opcionalmente donde la cadena ligera comprende además una región constante que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 344.
- 30 35. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 9-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 320-327 y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos del

SEQ ID NO:305, opcionalmente, donde la cadena ligera comprende además una región constante que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 344.

36. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 328-335 y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:307, opcionalmente, donde la cadena ligera comprende además una región constante que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 344.

37. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 9-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 355-362 y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:365.

38. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 9-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 320-327 y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 363.

39. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8-11, 21, 25, y 29, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en los SEQ ID NO: 328-335 y la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 364.

40. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anticuerpo comprende:

a. una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende una región HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:94, una región HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:96, y una región HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:102; y la región variable de cadena ligera comprende una región HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:104, una región HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:105, y una región HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:107;

- b. una región variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:14, y y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:22; o
- 5 c. una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 359 o 360, y y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:365.
41. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7, donde el anticuerpo comprende:
- 10 a. una región variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:304, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:305; o
- b. una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 324 o 325, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:363.
- 15 42. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 8, donde el anticuerpo comprende:
- a. una región variable de cadena pesada y una region variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:306, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:307; o
- 20 b. una cadena pesada y una cadena ligera donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 332 o 333, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO:364.
43. Un anticuerpo aislado que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo competitivamente inhibe la union con uno o más de los anticuerpos de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 para unirse a MS4A4A.
- 25 44. Un anticuerpo aislado que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo se une esencialmente al mismo epítipo o a un epítipo superpuesto en MS4A4A como el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-42.
- 30 45. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 44, donde el anticuerpo se une a uno o más residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:178) de SEQ ID NO:1 donde el anticuerpo no se une al residuo de aminoácido prolina 163 del SEQ ID NO:1.

46. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde el anticuerpo se une al dominio 1 extracelular del MS4A4A humano.
47. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde el anticuerpo se une a uno o más residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos CMASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:177) del SEQ ID NO:1.
48. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde el anticuerpo se une al dominio 2 extracelular del MS4A4A humano.
49. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde el anticuerpo se une a uno o más residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:178) del SEQ ID NO:1.
50. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-49, donde el anticuerpo es humano o humanizado.
51. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde el anticuerpo reduce los niveles de superficie celular de MS4A4A o reduce los niveles intracelulares de MS4A4A.
52. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde el anticuerpo aumenta los niveles de TREM2 soluble, aumenta los niveles de TREM2membrana, o aumenta los niveles de TREM2 soluble y de TREM2 membrana en las células mieloides.
53. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-52, donde el anticuerpo reduce la expresión de marcadores de superficie celular M2 en las células mieloides.
54. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 53, donde el anticuerpo reduce la expresión de CD200R, Dectina-1, o CD163 en las células mieloides.
55. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde el anticuerpo aumenta la expresión de ARNm y/o de proteína de gelsolina y/o osteopontina en las células mieloides.
56. Un anticuerpo aislado que se une a una proteína de MS4A4A, donde el anticuerpo aumenta la expresión de ARNm y/o de proteína de gelsolina y/o osteopontina en las células mieloides.
57. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 56, donde las células mieloides son macrófagos humanos.
58. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 56 o con la reivindicación 57, donde el anticuerpo es humano o humanizado.
59. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58, donde el anticuerpo se une al mismo epítipo como un anticuerpo seleccionado de entre el grupo formado por 4A-18, 4A-25, 4A-214, 4A-21 y 4A-202.

60. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-59, donde el anticuerpo reduce la expresión de marcadores M2 en las células mieloides.
61. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 60, donde las células mieloides son macrófagos humanos.
- 5 62. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 61, donde los marcadores M2 son CD200R, Dectin-1, y/o CD163.
63. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-62, donde el anticuerpo aumenta el TREM2 membrana en macrófagos humanos en al menos 50%, 90%, 100%, 150%, 200% o 250%.
- 10 64. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-63, donde el anticuerpo aumenta el TREM2 soluble en sobrenadante de macrófagos humanos en al menos 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, o 70%.
65. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 15 66. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-65, donde el anticuerpo se liga a un MS4A4A de human del SEQ ID NO: 1.
67. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 66, donde el anticuerpo además se liga a un MS4A4A de mono cynomolgus del SEQ ID NO:3
68. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-67, donde el anticuerpo es de la clase IgG y tiene un isotipo IgG1, IgG2, o IgG4.
- 20 69. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 68, donde el anticuerpo tiene un isotipo IgG1.
70. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 69, donde el anticuerpo comprende un Fc modificado que comprende las mutaciones N325S y L328F de acuerdo con la numeración de la Unión Europea.
- 25 71. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-70, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo.
72. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 71, donde el fragmento anticuerpo es un Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv o fragmento scFv.
73. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72, donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que reconoce a un primer antígeno y a un segundo antígeno.
- 30 74. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 73, donde el primer antígeno es MS4A4A y el segundo antígeno es:
 - (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica;

- 5 (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionada de entre el grupo formado por el receptor de transferrina (TR), el receptor de insulina (HIR), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR), proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), un receptor de toxina diftérica, CRM197, un anticuerpo de dominio único de llama, TMEM 30(A), un dominio de transducción de proteínas, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido de poli-arginina, un angiopéptido, y ANG1005;
- 10 (c) un agente patógeno seleccionado de entre el grupo formado por péptidos o proteínas patógenos o, ácidos nucleicos patógenos, donde los ácidos nucleicos patógenos son ARN de expansión repetida en antisentido GGCCCC (G2C4), las proteínas patógenas son seleccionadas de entre el grupo formado por beta amiloide, beta amiloide oligomérico, placas beta amiloideas, proteína precursora del amiloide o sus fragmentos, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc,
- 15 huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpo de Lewy, factor natriurético auricular, polipéptido amiloide de los islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide sérico A, medina, prolactina, transtiretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, inmunoglobulina cadena ligera AL, proteína S-IBM,
- 20 productos de traducción no ATG asociados a repetición (RAN), péptidos de repetición de diPéptidos (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina, y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR);
- 25 (d) ligandos y/o proteínas expresadas en células inmunitarias, donde los ligandos y/o proteínas son seleccionados del grupo formado por CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, y fosfatidilserina; o
- 30 (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales.
75. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica al anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
76. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 75.

77. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 75 o el vector de la reivindicación 76.
78. Un método de producir un anticuerpo que se une al MS4A4A humano, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 77 de tal modo de producir el anticuerpo.
- 5 79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, que además comprende recuperar el anticuerpo producido por la célula.
80. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-74 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 81. Un método para prevenir, reducir el riesgo, o tratar a un individuo que padece una enfermedad, trastorno, o lesión seleccionada de entre el grupo que comprende a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer de aparición tardía y deterioro cognitivo, cuyo método comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.
- 15 82. Un método para prevenir, reducir el riesgo, o tratar a un individuo que padece una enfermedad, trastorno, o lesión causada por o asociada con la sobre-expresión o una actividad aumentada de MS4A4A, donde dicho método comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.
- 20 83. Un método para prevenir, reducir el riesgo, o tratar a un individuo que padece una enfermedad o trastorno de deficiencia del receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1R), cuyo método comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-74.
84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, donde la enfermedad o el trastorno con CSF1R es la leucoencefalopatía de inicio en edad adulta con esferoides axonales y glía pigmentada (ALSP) o la leucoencefalopatía difusa hereditaria (HDLS).
- 25 85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, que además comprende detectar los niveles de osteopontina, gelsolina, TREM2 membrana, y/o TREM2 soluble antes y/o después de la administración del anticuerpo.