

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la quinasa B del receptor de tropomiosina (TrkB), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDRs) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 20, 36, 50, 60 y 69;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 22, 38, 51, 61 y 70;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 62 y 71;

(d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 28, 44, 54, 64 y 73;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 30, 46, 55, 65 y 74; y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 32, 48, 56, 66 y 75.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3- LCDR1-LCDR2-LCDR3) seleccionados de grupo que consiste en: (a) SEQ ID NO: 4 – 6 – 8 – 12 – 14 – 16; (b) SEQ ID NO: 20 – 22 – 24 – 28 – 30 – 32; (c) SEQ ID NO: 36 – 38 – 40 – 44 – 46 – 48; (d) SEQ ID NO: 50 – 51 – 52 – 54 – 55 – 56; € SEQ ID NO: 60 – 61 – 62 – 64 – 65 – 66; y (f) SEQ ID NO: 69 – 70 – 71 – 73 – 74 – 75.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende

una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 59 y 68; y que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 26, 42, 53, 63 y 72.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los CDRs de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, que comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con un K_D de menos de aproximadamente 300 nM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una K_D seleccionada del grupo que consiste en menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 50 pM, menos de aproximadamente 100 pM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) seleccionada del grupo que consiste en más de aproximadamente 10 minutos, más de aproximadamente 40 minutos, más de aproximadamente 120 minutos medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo activa la señalización de TrkB humana en ausencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con un EC_{50} de menos de alrededor de 100 pM.

10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la activación de la señalización de TrkB humano en presencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM.
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que cuando se inyecta en el hipocampo de ratones TrkB humanizados, demuestra la activación de TrkB, como se muestra por un aumento en la fosforilación de TrkB.
12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo demuestra la activación de las vías de señalización de MAPK/ERK y PI3K/Akt, como se demuestra después de la incubación de las neuronas corticales primarias de ratón con un anticuerpo agonista anti-TrkB.
13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la supervivencia de las células ganglionares de la retina como se muestra en un modelo de transección del nervio óptico en ratas humanizadas TrkB.
14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve la pérdida de peso en ratones TrkB humanizados.
15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una pérdida de masa grasa en ratones TrkB humanizados.
16. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una disminución en el consumo de alimentos y agua en ratones TrkB humanizados.
17. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve un aumento de la actividad locomotora en ratones TrkB humanizados.

18. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) es un anticuerpo agonista;
- (b) se une a TrkB humano con una K_D de menos de aproximadamente 200 nM medida por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;
- (c) se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) mayor de aproximadamente 10 minutos, medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;
- (d) activa la señalización de TrkB humano en ausencia de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en células diseñadas para expresar TrkB humano con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM;
- (e) mejora la fosforilación de TrkB cuando se inyecta en el hipocampo de ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);
- (f) promueve la pérdida de peso cuando se inyecta en ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);
- (g) aumenta la supervivencia de las células ganglionares de la retina (RGC) de acuerdo con lo evaluado en un modelo de transección del nervio óptico en ratas TrkB humanizadas;
- (h) activa las rutas de señalización MAPK/ERK y PI3K/Akt;
- (i) mejora/aumenta la supervivencia de las células neuronales in vitro; y
- (j) bloquea la unión de TrkB a BDNF y/o NT-4 con una IC_{50} de menos de 5 nM.

19. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo anti-TrkB o un fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

21. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 20.

22. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 21.

23. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la quinasa B del receptor de tropomiosina (TrkB), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los CDRs de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

24. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDRs) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 20, 36, 50, 60 y 69;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 22, 38, 51, 61 y 70;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 62 y 71;

(d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 28, 44, 54, 64 y 73;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 30, 46, 55, 65 y 74; y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 32, 48, 56, 66 y 75.

25. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3- LCDR1-LCDR2-LCDR3) seleccionados de grupo que consiste en: (a) SEQ ID NO: 4 – 6 – 8 – 12 – 14 – 16; (b) SEQ ID NO: 20 – 22 – 24 – 28 – 30 – 32; (c) SEQ ID NO: 36 – 38 – 40 – 44 – 46 – 48; (d) SEQ ID NO: 50 – 51 – 52 – 54 – 55 – 56; € SEQ ID NO: 60 – 61 – 62 – 64 – 65 – 66; y (f) SEQ ID NO: 69 – 70 – 71 – 73 – 74 – 75.

26. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 59 y 68; y que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 26, 42, 53, 63 y 72.

27. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de las reivindicaciones 23-26, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 49/53, 59/63 y 68/72.

28. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con un K_D de menos de aproximadamente 300 nM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

29. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una K_D seleccionado del grupo que consiste en menos de aproximadamente 150 nM, menos de aproximadamente 50 pM, menos de aproximadamente 100 pM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

30. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con

una vida media disociativa ($t_{1/2}$) seleccionada del grupo que consiste en más de aproximadamente 10 minutos, más de aproximadamente 40 minutos, más de aproximadamente 120 minutos medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.

31. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo activa la señalización de TrkB humana en ausencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con un EC_{50} de menos de alrededor de 100 pM.

32. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la activación de la señalización de TrkB humano en presencia de BDNF en células diseñadas para expresar TrkB, con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM.

33. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, que cuando se inyecta en el hipocampo de ratones TrkB humanizados, demuestra la activación de TrkB, como se muestra por un aumento en la fosforilación de TrkB.

34. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo demuestra la activación de las vías de señalización de MAPK/ERK y PI3K/Akt, como se demuestra después de la incubación de las neuronas corticales primarias de ratón con un anticuerpo agonista anti-TrkB.

35. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo mejora la supervivencia de las células ganglionares de la retina como se muestra en un modelo de transección del nervio óptico en ratas humanizadas TrkB.

36. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve la pérdida de peso en ratones TrkB humanizados.

37. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una pérdida de masa grasa en ratones TrkB humanizados.

38. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una disminución en el consumo de alimentos y agua en ratones TrkB humanizados.

39. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve un aumento de la actividad locomotora en ratones TrkB humanizados.

40. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) es un anticuerpo agonista;

(b) se une a TrkB humano con una K_D de menos de aproximadamente 200 nM medida por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;

(c) se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) mayor de aproximadamente 10 minutos, medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o a 37° C;

(d) activa la señalización de TrkB humano en ausencia de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en células diseñadas para expresar TrkB humano con una EC_{50} de menos de aproximadamente 100 pM;

(e) mejora la fosforilación de TrkB cuando se inyecta en el hipocampo de ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);

(f) promueve la pérdida de peso cuando se inyecta en ratones homocigotos para el receptor TrkB humano (TrkBhu/hu);

(g) aumenta la supervivencia de las células ganglionares de la retina (RGC) de acuerdo con lo evaluado en un modelo de transección del nervio óptico en ratas TrkB humanizadas;

(h) activa las rutas de señalización MAPK/ERK y PI3K/Akt;

(i) mejora/aumenta la supervivencia de las células neuronales in vitro; y

(j) bloquea la unión de TrkB a BDNF y/o NT-4 con una IC50 de menos de 5 nM.

41. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

42. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo anti-TrkB o un fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 36.

43. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 42.

44. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 42.