

REIVINDICACIONES

1. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde:
 - a) la HCVR comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDRH1), CDRH2, y CDRH3, y en donde CDRH1, CDRH2, y CDRH3 comprenden la secuencia como se establece en las sec. con núms. de ident.: 3, 41 y 70; y
 - b) la LCVR comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDRL1), CDRL2, y CDRL3, y en donde CDRL1, CDRL2, y CDRL3 comprenden la secuencia como se establece en las sec. con núms. de ident.: 6, 67 y 8.
2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la reivindicación 1, en donde:
 - a) la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 72, y la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con la

secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 65; o

- b) la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 72, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos, y la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 65, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos.

3. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este de la reivindicación 1 o 2, que comprende (a) una cadena pesada, en donde la cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de la sec. con núm. de ident.: 72 y (b) una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) de la sec. con núm. de ident.: 65.
4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de las reivindicaciones 1-3, en donde
 - (a) la cadena pesada o la cadena ligera comprende además una región constante;
 - (b) la cadena pesada y la cadena ligera están conectadas por un conector flexible para formar un anticuerpo de cadena única;
 - (c)
 - (i) la LCVR está vinculada a una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 62, o

(ii) La LCVR está unida a una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 62, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos;

(d)

(i) la HCVR está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 76; o

(ii) la HCVR está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 76, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos;

o

(e) en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 83 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 86.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde

(a) la HCVR se vincula a una región constante de cadena pesada, en donde la región constante de cadena pesada comprende una región Fc que comprende uno o más de los siguientes aminoácidos: alanina (A) en la posición 234, alanina (A) en la posición 235, ácido aspártico (D) en la

posición 236, ácido aspártico (D) en la posición 237, ácido aspártico (D) en la posición 238, alanina (A) en la posición 265, ácido glutámico (E) en la posición 267, glicina (G) en posición 271, arginina (R) en la posición 330, alanina (A) en la posición 332, o alanina (A) en la posición 297 (numeraciones de acuerdo con el Índice EU), opcionalmente en donde la región Fc comprende un ácido aspártico (D) en la posición 238 (índice UE);

(b) la HCVR está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 77, o la HCVR está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 77, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos, opcionalmente en donde X en la posición 121 de SEQ ID NO: 77 es D o P, X en la posición 329 de SEQ ID NO: 77 es G o está ausente, o X en la posición 330 de SEQ ID NO: 77 es K o está ausente;

(c) la HCVR está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 78, o la región variable de cadena pesada está unida a una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 78, con de 0 a 10 modificaciones de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones de aminoácidos,

opcionalmente en donde X en la posición 108 de SEQ ID NO: 78 es S o P, X en la posición 326 de SEQ ID NO: 78 es G o está ausente, o X en la posición 327 de SEQ ID NO: 78 es K o está ausente;

(d) el anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno es una molécula de IgG, IgM, IgE, IgA o IgD, o se deriva de una de estas;

(e) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es una molécula IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, o se deriva de una de estas;

(f) el anticuerpo es un anticuerpo IgG1; o

(g) el fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en: scFv, sc(Fv)2, dsFv, Fab, Fab', (Fab')2 y un diacuerpo.

6. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, opcionalmente en donde

(1) el anticuerpo IgG1 comprende una o más modificaciones en las posiciones 234, 235, 236, 238, 239, 243, 250, 252, 254, 256, 257, 292, 297, 311, 322, 326, 329, 330, 332, 333, 396, 428, 433 y 434 (Índice EU);

(2) el anticuerpo IgG1 comprende una o más modificaciones seleccionadas de L234A, L235A, L235V, G236A, P238D; S239D, F243L, T250Q, M252Y, S254T, T256E, P257I, R292P, N297D, Q311, K322A, K326W, P329A, P329G, A330L, I332E, E333A, E333S, P396L, M428L, H433K, y N434F (Índice EU);

(3) el anticuerpo IgG1 comprende una o más modificaciones seleccionadas de:

(a) S239D, A330L, y I332E (Índice EU);

(b) L234A y L235A (Índice EU);

- (c) T250Q y M428L (Índice EU);
- (d) M252Y, S254T, T256E, H433K, y N434F (Índice EU);
- (e) E333A (Índice EU);
- (f) P257I y Q311 (Índice EU);
- (g) K326W y E333S (Índice EU);
- (h) S239D, I332E y G236A (Índice EU);
- (i) K322A (Índice EU); y
- (j) P238D (Índice EU);

(4) el anticuerpo IgG1 comprende una sustitución P238D.

(b) el anticuerpo es un anticuerpo IgG2, opcionalmente en donde el anticuerpo IgG2 deriva de un anticuerpo IgG2 de ratón; opcionalmente en donde el anticuerpo IgG2 de ratón comprende una o más modificaciones seleccionadas de L235E, E318A, K320A y K322A (Índice EU);

(c) el anticuerpo es un anticuerpo IgG3; o

(d) el anticuerpo es un anticuerpo IgG4, opcionalmente en donde

(1) el anticuerpo IgG4 comprende una o más modificaciones en las posiciones 228, 234, 235, 327, 329, 330 y 331 (Índice EU);

(2) el anticuerpo IgG4 comprende una o más modificaciones seleccionadas de S228P, L234F, L235E, A327G, P329G, A330S y P331S (Índice EU); o

(3) el anticuerpo IgG4 comprende una sustitución S228P (Índice EU).

7. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde

(a) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a una región en la proximidad del extremo terminal C de la porción extracelular de CD200R, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une

a una región como máximo 50 aminoácidos, 45 aminoácidos, 40 aminoácidos, 35 aminoácidos, 30 aminoácidos, 25 aminoácidos, 20 aminoácidos, o 15 aminoácidos del extremo terminal C de la porción extracelular de CD200R, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a una región aproximadamente 50 aminoácidos, 45 aminoácidos, 40 aminoácidos, 35 aminoácidos, 30 aminoácidos, 25 aminoácidos, 20 aminoácidos, 18 aminoácidos, 16 aminoácidos, 15 aminoácidos, 14 aminoácidos, 13 aminoácidos, 12 aminoácidos, 10 aminoácidos, 8 aminoácidos, 6 aminoácidos, o 5 aminoácidos del extremo terminal C de la porción extracelular de CD200R, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a una región como máximo 100 Å, 90 Å, 80 Å, 70 Å, 60 Å, 50 Å, 40 Å, 30 Å, 20 Å o 10 Å de la membrana celular cuando el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a una molécula CD200R en la membrana celular;

(b) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a una región en proximidad con el extremo terminal N de CD200R;

(c) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se une a un residuo de CD200R seleccionado de T213, E230, y S194;

(d) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se une a un residuo de CD200R seleccionado de T213 y E230.

(e) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este no se une a CD200RLa de cynomolgus, o se une a CD200RLa de cynomolgus con una K_D mayor que 2 μ M, como se determina mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C, opcionalmente en donde el

anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un residuo de CD200R seleccionado de T213 y E230;

(f) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este no se une a CD200RLa de cynomolgus, o se une a CD200RLa de cynomolgus con una K_D mayor que $2 \mu M$, como se determina mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR) a $37^\circ C$, opcionalmente en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un residuo de CD200R seleccionado de T213 y E230.

8. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde
 - (a) el anticuerpo es: (i) un anticuerpo monoclonal; (ii) un anticuerpo humano o humanizado; y/o (iii) un anticuerpo quimérico.
 - (b) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este agoniza CD200R expresado en la superficie de una célula inmunitaria;
 - (c) cuando la unión a CD200R de una célula inmunitaria, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este reduce la activación de la célula inmunitaria en relación con una célula inmunitaria comparable no unida por dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este; y/o
 - (d) cuando la unión a CD200R de una célula inmunitaria, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este disminuye la proliferación de la célula inmunitaria en relación con una célula inmunitaria comparable no unida por dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este.
9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la reivindicación 8, en donde
 - (a) dicha reducción en la activación o proliferación de la célula inmunitaria se mide mediante un ensayo descrito en el Ejemplo 5, 16, o 17;

(b) dicha disminución en proliferación o activación celular se mide in vitro o in vivo; y/o

(c) dicha disminución en la proliferación o activación celular es al menos aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, o 50 %, o dicha disminución en la proliferación o activación celular es de aproximadamente 10 % a 50 %, 10 % a 40 %, 10 % a 30 %, 10 % a 20 %, 10 % a 15 %, 20 % a 50 %, 20 % a 40 %, o 20 % a 30 %.

10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde

(a) cuando la unión a CD200R de una célula inmunitaria, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este reduce la expresión de genes inflamatorios en la célula inmunitaria en relación con una célula inmunitaria comparable no unida por dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este;

(b) la unión de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este a CD200R expresado en la superficie de una célula inmunitaria disminuye la señalización de NFκB de dicha célula inmunitaria en relación con una célula inmunitaria comparable no unida por dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, opcionalmente en donde dicha disminución en la señalización NFκB de dicha célula inmunitaria se mide mediante un ensayo descrito en el Ejemplo 5; y/o

(1) dicha disminución en la señalización de NFκB de dicha célula inmunitaria es al menos aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, o 40 %;

(2) dicha disminución en la señalización de NFκB de dicha célula inmunitaria es de aproximadamente 10 % a 40 %, 10 % a 30 %, 10 % a 20 %, 20 % a 40 %, o 30 % a 40 %, o

(3) un porcentaje máximo promedio de inhibición de la señalización de NFκB de dicha célula inmunitaria inducida por el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, o 60 % mayor que un anticuerpo de control, en donde el anticuerpo de control comprende:

- (i) una cadena pesada de control que comprende CDRH1, cDRH2, y CDRH3, que comprende secuencias de aminoácidos como se establece en las sec. con núms. de ident.: 55-57, respectivamente, y una cadena ligera de control que comprende CDRL1, CDRL2, y CDRL3, que comprenden secuencias de aminoácidos como se establece en las sec. con núms. de ident.: 58-60, respectivamente;
- (ii) una región variable de cadena pesada de control que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 53, y una región variable de cadena ligera de control que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 54; o
- (iii) una secuencia de cadena pesada de control que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 73, y la secuencia de cadena ligera de control que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en la sec. con núm. de ident.: 74;

(c) la célula inmunitaria es un linfocito T o un monocito;

(d) dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este inhibe la activación de basófilos, opcionalmente en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe la activación de basófilos inducidos por FcεRI o inhibe la activación de basófilos inducidos por la unión de IgE a dichos basófilos;

(e) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe la activación de basófilos en

(1) al menos 40 %, o al menos 50 %,

(2) aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, o aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, o

(3) aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 %; y/o

(f) en donde dicha inhibición de la activación de basófilos se mide en un ensayo descrito en el Ejemplo 18.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde

(a) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este no inhibe la unión de CD200 a CD200R;

(b)

(i) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R humano con una K_D menor que 10 nM, como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;

- (ii) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R humano con una K_D menor que 5 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (iii) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R humano con una K_D menor que 2 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (iv) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R humano con una K_D menor que 1 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (v) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R humano con una K_D menor que 0,5 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (vi) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R de cynomolgus con una K_D menor que 100 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (vii) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R de cynomolgus con una K_D menor que 1 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C;
- (viii) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R de cynomolgus con una K_D menor que 0,1 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C; o

(ix) dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD200R de cynomolgus con una K_D menor que 0,01 nM como se determina por la resonancia de plasmones superficiales (SPR) a 37 °C.

(c) dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este no induce una liberación de citocinas significativa cuando dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se une a CD200R en la superficie de una célula inmunitaria;

(d) dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende un dominio que se une a un receptor Fc, opcionalmente en donde dicho receptor Fc se expresa en la superficie de una célula inmunitaria, opcionalmente en donde dicha célula inmunitaria es una célula que presenta antígeno, opcionalmente en donde dicha célula que presenta antígeno es una célula dendrítica, macrófago, monocito, o neutrófilo; opcionalmente en donde la unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este al receptor Fc expresado en la superficie de la célula inmunitaria y la unión a CD200R en la superficie de una segunda célula inmunitaria da como resultado que la superficie celular de la célula inmunitaria y la superficie celular de la segunda célula inmunitaria esté dentro de 250 Å, 200 Å, 150 Å, o 100 Å; y/o

dicho receptor Fc es FcγRIIB; y/o

(e) el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este es biespecífico o multiespecífico.

12. Un ácido nucleico aislado que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican polipéptidos capaces de formar el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. Un vector que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican polipéptidos capaces de formar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de un cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
14. Una célula huésped que comprende una o más moléculas de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de una cadena pesada y una cadena ligera que cuando se expresan son capaces de formar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
15. Un método, que comprende:
 - (a) proporcionar una célula huésped que comprende una o más moléculas de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de una cadena pesada y una cadena ligera que cuando se expresan son capaces de formar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11;
 - (b) cultivar la célula huésped que expresa la secuencia de aminoácidos codificada; y
 - (c) aislar el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este.
16. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 conjugadas con un agente.
17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o el inmunoconjugado de la reivindicación 20, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un kit que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, el inmunoconjugado de la reivindicación 16, o la composición farmacéutica de la reivindicación 17 en un recipiente.
19. Un método para suprimir una célula inmunitaria que expresa CD200R, que comprende poner en contacto dicha célula inmunitaria con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o el inmunoconjugado de la reivindicación 16; opcionalmente en donde dicha célula inmunitaria comprende una célula T, una célula B, o un macrófago o una célula T específica de antígeno.