

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a TNFR2, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), que comprende las secuencias CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de una secuencia VH
5 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, y SEQ ID NO: 29; y las secuencias CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 de una secuencia VL seleccionada del grupo formado por las SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, y SEQ ID NO: 4.
2. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a TNFR2, que comprende
10 una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), que comprende
 - (i) una secuencia CDR-L1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1; una secuencia CDR-L2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7, y una secuencia CDR-L3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3, y una secuencia CDR-H1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 10; una
15 secuencia CDR-H2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 20; una secuencia CDR-H3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 12; o
 - (ii) una secuencia CDR-L1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1; una secuencia CDR-L2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 2, y una secuencia CDR-L3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3, y una secuencia CDR-H1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 10; una
20 secuencia CDR-H2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 11; una secuencia CDR-H3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 12.
3. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende una o ambas de
 - (i) una secuencia marco VH derivada de una secuencia VH de línea germinal
25 humana seleccionada del grupo formado por IGHV1-46, IGHV4-31, IGHV4-30-4 e IGHV4-4; y
 - (ii) una secuencia marco VL derivada de una secuencia VL de línea germinal humana seleccionada del grupo formado por IGKV1-9, IGKV1-33, IGKV1-27, IGKV1-39, IGKV1-9, IGKV1-1 e IGKV1-11.
- 30 4. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 4, y en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 13.
- 35 5. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que

comprende la secuencia VH de la SEQ ID NO: 21, y la VL de la SEQ ID NO: 8.

6. Un anticuerpo que comprende una o ambas de una secuencia VH codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso ATCC PTA-127528 y una secuencia VH codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el
 5 número de acceso ATCC PTA-127529; y una secuencia VL codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso ATCC PTA-127531.
7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además un dominio Fc, en donde el dominio Fc es el dominio Fc de una IgA, IgD, IgE, IgM o IgG.
- 10 8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además una cadena pesada (HC) que comprende una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 22.
9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además una cadena ligera (LC) que comprende una secuencia de acuerdo
 15 con la SEQ ID NO: 9.
10. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende un primer Fab, un segundo Fab, un tercer Fab, y un cuarto Fab en donde el primer Fab, el segundo Fab, el tercer Fab, y el cuarto Fab comprenden cada uno una secuencia CDR-L1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1; una secuencia CDR-L2 de acuerdo
 20 con la SEQ ID NO: 7, y una secuencia CDR-L3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3, y una secuencia CDR-H1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 10; una secuencia CDR-H2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 20; una secuencia CDR-H3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 12.
11. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primer Fab, el
 25 segundo Fab, el tercer Fab y el cuarto Fab comprenden cada uno una VH con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 21 y una VL con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 8.
12. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el N' terminal del primer Fab está conectado al C' terminal del tercer Fab mediante un primer ligador, y el N' terminal del segundo Fab está conectado al C' terminal del cuarto Fab mediante un segundo ligador, y en donde, opcionalmente, uno o ambos del primer ligador y del segundo ligador comprenden una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO:
 30 27.
13. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que
 35 comprende una cadena pesada (HC) que comprende una secuencia de acuerdo con la

SEQ ID NO: 30, y una cadena ligera (LC), que comprende una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 9.

14. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende una secuencia de cadena pesada (HC) codificada por una secuencia de
5 ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 33, y una secuencia de cadena ligera (LC) codificada por una secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 31.

15. Un anticuerpo que comprende una secuencia HC codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso ATCC PTA-127530 y una secuencia LC codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número
10 de acceso ATCC PTA-127532.

16. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo se caracteriza por uno o más seleccionados del grupo que consiste en:

- (i) una EC_{50} inferior a 5 μ M en un ensayo de potencia del TNFR2 humano en células reporteras Jurkat;
- 15 (ii) una EC_{50} inferior a 10 μ M en un ensayo de potencia del TNFR2 humano en monocitos de sangre periférica humana;
- (iii) una EC_{50} inferior a 5 μ M en un ensayo de potencia del TNFR2 humano en células reporteras Jurkat;
- (iv) una EC_{50} inferior a 2 mg/ml para la regulación hacia arriba de ICAM-1 en la
20 población de linfocitos T primarias que expresan TNFR2 humano de monocitos de sangre periférica humana;
- (v) una EC_{50} inferior a 1 mg/ml para la regulación hacia arriba de ICAM-1 en la población de linfocitos T primarias que expresan TNFR2 humano de monocitos de sangre periférica humana; y
- 25 (vi) una afinidad KD por el TNFR2 humano inferior a 1 nM.

17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para su uso como medicamento.

18. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el uso es para el tratamiento de uno o más seleccionados del grupo que consiste en artritis reumatoide
30 (RA), espondilitis anquilosante (AS), enfermedad de Chron (CD), colitis ulcerosa (UC), enfermedad de injerto versus huésped (GVHD), trasplante, psoriasis (PSO), artritis psoriásica (PSA), dermatitis atópica (AD), vitiligo, alopecia areata (AA), diabetes tipo 1 (T1D), esclerosis múltiple (MS), enfermedad del intestino irritable (IBD), hepatitis autoinmune y lupus eritematoso sistémico (SLE).

35 19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente

eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un método para tratar una afección médica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide (RA), espondilitis anquilosante (AS), enfermedad de Chron (CD), colitis ulcerosa (UC), enfermedad de injerto versus huésped (GVHD), trasplante, psoriasis (PSO), artritis psoriásica (APS), dermatitis atópica (AD), vitiligo, alopecia areata (AA), diabetes tipo 1 (T1D), esclerosis múltiple (MS), enfermedad del intestino irritable (IBD), hepatitis autoinmune y lupus eritematoso sistémico (SLE).

22. Un polinucleótido aislado, que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

23. Un polinucleótido aislado que codifica una HC y una LC, o ambas, de un anticuerpo que se une a TNFR2, en donde dicho ácido nucleico comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 31, la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 32, la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 33.

24. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo aislado que se une específicamente a TNFR2, que comprende una secuencia de cadena pesada (HC) codificada por una secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 33, y una secuencia de cadena ligera (LC) codificada por una secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 31.

25. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo aislado que comprende una secuencia HC codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso ATCC PTA-127530 y una secuencia LC codificada por el plásmido depositado en la ATCC y que tiene el número de acceso ATCC PTA-127532.

26. Un vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-25.

27. Una célula huésped aislada que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o el vector de acuerdo con la reivindicación 26.

28. Un método de producción de un anticuerpo aislado, que comprende cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 27 en condiciones que den lugar a la

producción del anticuerpo, y recuperar el anticuerpo.