

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 un conjunto de seis CDRs (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) seleccionados del grupo que consiste en: (a) SEQ ID NOs: 4-6-8-12-14-16; (b) SEQ ID NOs: 20-22-24-28-30-32; y (c) SEQ ID NOs: 36-38-40-44-46-48.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, que comprende un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (HCVR)/región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionado del grupo que consiste en: SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, y 34/42.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con un K_D de menos de 300 nM medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una K_D de menos de 150 nM, medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a TrkB humano con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de 10 minutos, medido por resonancia de plasmón superficial a 25° C o 37° C.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, 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 100 pM.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, 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 100 pM.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, 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.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 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.

10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve la pérdida de peso en ratones TrkB humanizados.

11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve una pérdida de masa grasa en ratones TrkB humanizados.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 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.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo promueve un aumento de la actividad locomotora en ratones TrkB humanizados.

14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe dos 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 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 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 100 pM;

(e) 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;

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

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

(h) bloquea la unión de TrkB a BDNF y/o NT-4 con una IC_{50} de menos de 5 nM.

15. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

16. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo anti-TrkB o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

17. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 16.

18. Una célula huésped que expresa el vector de la reivindicación 17.