

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la actividad del CSF-1R para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades neurológicas.
2. Un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el inhibidor es un ácido nucleico.
3. Un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el inhibidor es un anticuerpo, o fragmento o derivado funcionalmente activo de él.
4. Un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es monoclonal o policlonal.
5. Un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es quimérico, humanizado o humano.
6. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es biespecífico o multiespecífico.
7. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, **caracterizado** porque el anticuerpo se selecciona entre el grupo que comprende una molécula de anticuerpo completa que tiene cadenas pesadas y ligeras enteras o un fragmento de ella seleccionado entre el grupo que comprende Fab, Fab modificado, Fab', Fab' modificado, F(ab')₂, Fv, anticuerpos de un único dominio (por ejemplo, VH o VL o VHH), scFv, anticuerpos bivalentes, trivalentes o

tetravalentes, Bis-scFv, dicuerpos, tricuerpos, tetracuerpos y fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los anteriores.

8. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él se conjuga con una o más molécula(s) efectora(s).
9. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él se une al CSF-1R.
10. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, cruza la barrera hematoencefálica (BHE) alcanzando en el cerebro una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para el tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece una enfermedad neurológica.
11. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 4 para CDR-H1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 5 para CDR-H2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 6 para CDR-H3.

12. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena ligera comprende al menos una de las CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 1 para CDR-L1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 2 para CDR-L2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 3 para la CDR-L3.
13. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una de una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 4 para CDR-H1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 5 para CDR-H2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 6 para CDR-H3, y donde el dominio variable de la cadena ligera comprende al menos una de CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 1 para CDR-L1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 2 para CDR-L2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 3 para la CDR-L3.
14. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, **caracterizado** porque la cadena pesada comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 9.
15. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, **caracterizado** porque la cadena ligera comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 7.

16. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, que tiene una cadena pesada que comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 7.
17. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él tiene una afinidad de unión [K_D] con el CSF-1R humano de 10 pM o menos de 10 pM.
18. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 17, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, lleva a cabo un bloqueo cruzado de la unión de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13 con una afinidad de [K_D] de 100 pM o menos.
19. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 18, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él lleva a cabo un bloqueo cruzado de la unión uniendo el mismo epítipo que el anticuerpo que bloquea.
20. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él compite con el anticuerpo o fragmento o derivado de él de acuerdo con la reivindicación 13 para unirse a un dominio extracelular de c-fms humano de la SEQ ID NO: 15.

21. Un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, que se une al epítopo del CSF-1R humano como el inhibidor de acuerdo con la reivindicación 13.
22. Un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 2 que es una secuencia de ADN aislada que codifica la(s) cadena(s) pesada(s) y/o ligera(s) de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.
23. El uso de un inhibidor de la actividad del CSF-1R, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades neurológicas.
24. El uso de un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizado** porque el inhibidor es un ácido nucleico.
25. El uso de un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizado** porque el inhibidor es un anticuerpo, o fragmento o derivado funcionalmente activo de él.
26. El uso de un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 25, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es monoclonal o policlonal.
27. El uso de un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es quimérico, humanizado o humano.
28. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él es biespecífico o multiespecífico.

29. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, **caracterizado** porque el anticuerpo se selecciona entre el grupo que comprende una molécula de anticuerpo completa que tiene cadenas pesadas y ligeras enteras o un fragmento de ella seleccionado entre el grupo que comprende Fab, Fab modificado, Fab', Fab' modificado, F(ab')₂, Fv, anticuerpos de un único dominio (por ejemplo, VH o VL o VHH), scFv, anticuerpos bivalentes, trivalentes o tetravalentes, Bis-scFv, dicuerpos, tricuerpos, tetracuerpos y fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los anteriores.
30. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él se conjuga con una o más molécula(s) efectora(s).
31. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él se une al CSF-1R.
32. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, cruza la barrera hematoencefálica (BHE) alcanzando en el cerebro una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para el tratamiento y/o profilaxis de un paciente que padece una enfermedad neurológica.

33. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 4 para CDR-H1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 5 para CDR-H2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 6 para CDR-H3.
34. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena ligera comprende al menos una de las CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 1 para CDR-L1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 2 para CDR-L2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 3 para la CDR-L3.
35. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una de una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 4 para CDR-H1, una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 5 para CDR-H2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 6 para CDR-H3, y donde el dominio variable de la cadena ligera comprende al menos una de CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 1 para CDR-L1, una

CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 2 para CDR-L2 y una CDR que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 3 para la CDR-L3.

36. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, **caracterizado** porque la cadena pesada comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 9.
37. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, **caracterizado** porque la cadena ligera comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 7.
38. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, que tiene una cadena pesada que comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia dada en la SEQ ID NO: 7.
39. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 38, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él tiene una afinidad de unión [K_D] con el CSF-1R humano de 10 pM o menos de 10 pM.
40. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 39, **caracterizado** porque el anticuerpo, o fragmento o derivado de él, lleva a cabo un bloqueo cruzado de la unión de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13 con una afinidad de [K_D] de 100 pM o menos.
41. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 40, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él lleva a cabo un

bloqueo cruzado de la unión uniendo el mismo epítopo que el anticuerpo que bloquea.

42. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 41, **caracterizado** porque el anticuerpo o fragmento o derivado de él compite con el anticuerpo o fragmento o derivado de él de acuerdo con la reivindicación 35 para unirse a un dominio extracelular de c-fms humano de la SEQ ID NO: 15.
43. El uso de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 42, que se une al epítopo del CSF-1R humano como el inhibidor de acuerdo con la reivindicación 35.
44. El uso de un inhibidor de acuerdo con la reivindicación 24 que es una secuencia de ADN aislada que codifica la(s) cadena(s) pesada(s) y/o ligera(s) de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 43.
45. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en combinación con uno o más de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
46. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, que adicionalmente comprende otros ingredientes activos.
47. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de un sujeto humano que padece o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica, que comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la actividad del CSF-1R.

48. Un método de acuerdo con la reivindicación 47, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 45 ó 46.
49. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 ó 48, **caracterizado** porque el inhibidor de la actividad del CSF-1R se administra en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.
50. El método de acuerdo con la reivindicación 49, **caracterizado** porque el compuesto terapéuticamente activo adicional es otro agente terapéutico antiepiléptico.
51. El inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 44, la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 ó 46 o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, **caracterizados** porque la enfermedad neurológica se selecciona entre el grupo que comprende enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, espectro autista, trastorno bipolar,

daño cerebral, lesión cerebral, tumor cerebral, síndrome de dolor central, atrofia central, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad de Creutzfeldt_Jakob, demencia, síndrome de Down, síndrome de Dravet, encefalitis, temblor esencial, ataxia de Friedreich, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS), lesión de cabeza, cefaleas, herpes zoster, enfermedad de Huntington, hipoxia, encefalomiелitis inmunomediada, espasmos infantiles, hipertensión intracraneal, enfermedad de Lafora, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, leucodistrofia, leucoencefalopatías con sustancia blanca evanescente, demencia de cuerpos de Lewy, lisencefalia, enfermedad de Lyme - secuelas neurológicas, megaloencefalia, meningitis, microencefalia, migraña, miniaccidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio), enfermedad neuronal motora - ver esclerosis lateral amiotrófica, demencia multiinfarto, esclerosis múltiple, encefalopatía mioclónica de infantes, mioclono, manifestaciones neurológicas de SIDA, secuelas neurológicas de lupus, lipofuscinosis neuronal ceroida, neuropatía, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Ohtahara, enfermedad de Parkinson, enfermedades paraneoplásicas, esclerosis lateral primaria, enfermedades de Prion, leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear

progresiva, encefalitis de Rasmussen, síndrome de piernas inquietas, síndrome de Rett, síndrome de persona rígida, apoplejía, ataque isquémico transitorio, lesión cerebral traumática, temblor, esclerosis tuberosa, enfermedad de Unverricht-Lundborg, epilepsia uncinada, síndrome de West, enfermedad de Wilson.

52. El inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 44, la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 ó 46 o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, **caracterizados** porque la enfermedad neurológica se selecciona entre el grupo que comprende síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, espectro autista, lesión cerebral, tumor cerebral, enfermedad de Creutzfeldt_Jakob, demencia, síndrome de Down, síndrome de Dravet, encefalitis, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS), lesión de cabeza, herpes zoster, hipoxia, encefalomiелitis inmunomediada, espasmos infantiles, enfermedad de Lafora, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, leucodistrofia, leucoencefalopatías con sustancia blanca evanescente, lisencefalia, enfermedad de Lyme - secuelas neurológicas, meningitis, esclerosis múltiple, encefalopatía mioclónica de infantes, mioclono, secuelas

neurológicas de lupus, síndrome de Ohtahara, enfermedades de Prion, encefalitis de Rasmussen, síndrome de Rett, lesión cerebral traumática, esclerosis tuberosa, enfermedad de Unverricht-Lundborg, epilepsia uncinada o síndrome de West.

53. El inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 44, la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 ó 46 o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, **caracterizados** porque la enfermedad neurológica se selecciona entre el grupo que comprende epilepsia, epileptogénesis, trastornos epilépticos o convulsión.
54. El inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 44, la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 ó 46 o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, **caracterizados** porque el tipo de epilepsia se selecciona entre el grupo que comprende crisis generalizadas, crisis focales y crisis de origen desconocido.
55. El inhibidor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 44, la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 45 ó 46 o el método de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50,
caracterizados porque la enfermedad neurológica es
epilepsia de lóbulo temporal (TLE).