

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado que se une específicamente al receptor de transferrina humano, en donde el anticuerpo comprende en el dominio variable de cadena pesada las HVR de SEQ ID NO: 66, 68 y 72, y en el dominio variable de cadena ligera las HVR de SEQ ID NO: 75, 76 y 78.
2. El anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 24 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 37.
3. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el anticuerpo humanizado es silente para función efectora.
4. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo humanizado se une específicamente al receptor de transferrina humano y al receptor de transferrina de macaco.
5. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo humanizado es un anticuerpo multiespecífico que tiene al menos una especificidad de unión por el receptor de transferrina humano y al menos una especificidad de unión por una diana terapéutica.
6. El anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo humanizado comprende un primer sitio de unión a antígeno que se une al receptor de transferrina humano y un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un antígeno cerebral.
7. El anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el antígeno cerebral se selecciona entre el grupo que consiste en Abeta, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), alfa-sinucleína, CD20, proteína precursora de amiloide (APP) y glucocerebrosidasa.

8. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el anticuerpo multiespecífico se une tanto a
 - i) el receptor de transferrina humano como a Abeta, o
 - ii) el receptor de transferrina humano como a CD20, o
 - iii) el receptor de transferrina humano como a alfa-sinucleína, o
 - iv) el receptor de transferrina humano como a fosfo-tau, o
 - v) el receptor de transferrina humano como a glucocerebrosidasa.

9. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo humanizado es un anticuerpo biespecífico que comprende
 - i) un primer sitio de unión que comprende un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 24 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 37,
y
 - ii) un segundo sitio de unión seleccionado entre
 - a) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 81 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 82, o
 - b) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 83 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 84, o
 - c) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 85 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 86, o
 - d) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 87 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 88, o
 - e) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 91 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 92, o
 - f) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 89 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 90, o
 - g) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 93 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 94, o
 - h) un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 79 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 80.

10. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo humanizado es

- a) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana, o
- b) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana, o
- c) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G,
- d) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana con las mutaciones S228P, L235E y opcionalmente P329G,
- e) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C en la otra cadena pesada respectiva, o
- f) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana con las mutaciones S228P, L235E y opcionalmente P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C en la otra cadena pesada respectiva.

11. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el anticuerpo humanizado comprende

- i) una región Fc homodimérica de la subclase IgG1 humana, opcionalmente con las mutaciones P329G, L234A y L235A, o
 - ii) una región Fc homodimérica de la subclase IgG4 humana, opcionalmente con las mutaciones P329G, S228P y L235E, o
 - iii) una región Fc heterodimérica en la que
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V, y S354C, o
 - c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C,
- o

- iv) una región Fc heterodimérica de subclase IgG4 humana en la que ambos polipéptidos de región Fc comprenden las mutaciones P329G, L234A y L235A y
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V, y S354C, o
 - c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C, o
- v) una región Fc heterodimérica de subclase IgG4 humana en la que ambos polipéptidos de región Fc comprenden las mutaciones P329G, S228P y L235E y
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y S354C, o
 - c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C.

12. Un anticuerpo humanizado anti-receptor de transferrina que comprende

- i) un dominio variable de cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58, y un dominio variable de cadena ligera seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 60, 61, 62 y 63, o
- ii) un dominio variable de cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25, y un dominio variable de cadena ligera seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 27, 28, 29,

30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 y 47.

13. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento.
15. El uso de un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno neuropático, una enfermedad neurodegenerativa, cáncer, un trastorno o enfermedad ocular, un trastorno comicial, un trastorno del almacenamiento lisosomal, amiloidosis, una enfermedad vírica o microbiana, isquemia, un trastorno de la conducta, e inflamación del SNC.
17. El uso de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para transportar uno o más compuestos a través de la BHE.
18. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico.
19. El anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno neuropático, una enfermedad neurodegenerativa, cáncer, un trastorno o enfermedad ocular, un trastorno comicial, un trastorno del almacenamiento lisosomal, amiloidosis, una enfermedad vírica o microbiana, isquemia, un trastorno de la conducta e inflamación del SNC.
20. El uso de un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el medicamento es para el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado entre el grupo que consiste en un trastorno neuropático, una enfermedad neurodegenerativa, cáncer, un trastorno o enfermedad ocular, un trastorno comicial, un trastorno del almacenamiento lisosomal, amiloidosis, una enfermedad vírica o microbiana, isquemia, un trastorno de la conducta, e inflamación del SNC.
22. Un método de tratamiento que comprende administrar un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para tratar un trastorno neurológico.
23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el trastorno neurológico se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno neuropático, una enfermedad neurodegenerativa, cáncer, un trastorno o enfermedad ocular, un trastorno comicial, un trastorno del almacenamiento lisosomal, amiloidosis, una enfermedad vírica o microbiana, isquemia, un trastorno de la conducta, e inflamación del SNC.