

1

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une específicamente unión a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende los CDR H1, H2 y H3 que comprende las SEQ ID NOS: 8, 9 y 10, respectivamente, excepto que la posición H28 puede estar ocupada por N o T, H54 puede estar ocupada por N o D, H56 puede estar ocupada por D o E, y la posición H58 ocupada por V o I, y una región variable de cadena ligera madura que comprende los CDR L1, L2 y L3 que comprenden las SEQ ID NOS: 12, 13 y 14 respectivamente, excepto que la posición L24 puede estar ocupada por K o R, en donde al menos una de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: H1 está ocupada por Q, H5 está ocupada por Q, H11 está ocupada por L, H20 está ocupada por L, H23 está ocupada por T, H38 está ocupada por K, H75 está ocupada por S, H56 está ocupada por E, H58 está ocupada por I, L10 está ocupada por T, L17 está ocupada por E, L24 está ocupada por R, L37 está ocupada por Q, L83 está ocupada por L, L86 está ocupada por H, L100 está ocupada por A o Q, L106 está ocupada por L.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde CDR-H1 comprende la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 86, CDR-H2 comprende la SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88 o SEQ ID NO: 92, CDR-H3 comprende la SEQ ID NO: 10, CDR-L1 comprende la SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 89, CDR-L2 comprende la SEQ ID NO: 13 y CDR-L3 comprende la SEQ ID NO: 14.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde CDR-H1 comprende la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 86, CDR-H2 comprende la SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 87 o SEQ ID NO: 88, CDR-H3 comprende la SEQ ID NO: 10, CDR-L1 comprende la SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 89, CDR-L2 comprende la SEQ ID NO: 13 y CDR-L3 comprende la SEQ ID NO: 14.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde CDR-H1 comprende la SEQ ID NO: 86, CDR-H2 comprende la SEQ ID NO: 92, CDR-H3 comprende la SEQ ID NO: 10, CDR-L1 comprende la SEQ ID NO: 12 o la SEQ ID NO: 89, CDR-L2 comprende SEQ ID NO: 13 y CDR-L3 comprende SEQ ID NO: 14.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde CDR-H1 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 86; CDR-H2 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, o SEQ ID NO: 92; y CDR-L1
5 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 89.

6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo recubierto o un anticuerpo quimérico.
10

7. El anticuerpo de la reivindicación 6 que es un anticuerpo humanizado.

8. El anticuerpo de la reivindicación 7 que comprende una región variable de cadena pesada madura humanizada que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al
15 menos en un 95% a cualquiera de las SEQ ID NO: 76-80 y SEQ ID NO: 90-91 y una región variable de cadena ligera madura humanizada que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a cualquiera de las SEQ ID NO: 83-85.

9. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 8, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ
20 ID NO: 76-80 y SEQ ID NO: 90-91 y la región variable de cadena ligera madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 83-85.

10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que es un
25 anticuerpo intacto.

11. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que es un fragmento de unión.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 -10, en donde el
30 isotipo es IgG1 humana.

3

13. El anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 6 - 9, en donde la región variable de cadena ligera madura se fusiona con una región constante de cadena ligera y la región variable de cadena pesada madura se fusiona con una región constante de cadena pesada.

5

14. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 13, en donde la región constante de cadena pesada es una forma mutante de una región constante de cadena pesada humana natural que tiene una unión reducida a un receptor Fcγ en relación con la región constante de cadena pesada humana natural.

10

15. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

15

16. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 15, en donde la región variable de cadena pesada madura se fusiona con una región constante de cadena pesada que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 103 con o sin la lisina de C-terminal y/o la región variable de cadena ligera madura se fusiona con una región constante de cadena ligera que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 104.

20

17. El anticuerpo de la reivindicación 13 que tiene al menos una mutación en la región constante.

25

18. El anticuerpo de la reivindicación 17, en donde la mutación reduce la fijación o activación del complemento por la región constante.

19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el isotipo es el isotipo IgG2 o IgG4 humano.

30

20. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

22. El ácido nucleico de la reivindicación 21 que tiene una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-31, 93-99, 100-102 y 105-106.

23. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada madura y una región variable de cadena ligera madura unida operativamente a una o más secuencias reguladoras para efectuar la expresión en una célula de mamífero de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

24. El vector de la reivindicación 23, en donde el ácido nucleico codifica además una región constante de cadena pesada fusionada a la región variable de cadena pesada madura y una región constante de cadena ligera fusionada a la región variable de cadena ligera madura.

25. Un método para expresar un anticuerpo en una célula de mamífero que comprende incorporar el ácido nucleico de la reivindicación 23 en el genoma de un animal transgénico, mediante el cual se expresa el anticuerpo.

26. Primer y segundo vectores que comprenden respectivamente ácidos nucleicos que codifican una región variable de cadena pesada madura y una región variable de cadena ligera madura, cada uno vinculado operativamente a una o más secuencias reguladoras para efectuar la expresión en una célula de mamífero de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

27. Los vectores de la reivindicación 26, en donde los ácidos nucleicos además codifican respectivamente una región constante de cadena pesada fusionada a la región variable de cadena pesada madura y una región constante de cadena ligera fusionada a la región variable de cadena ligera madura.

5

28. Un método para expresar un anticuerpo en una célula de mamífero que comprende incorporar los ácidos nucleicos de la reivindicación 26 en el genoma de un animal transgénico, mediante lo cual se expresa el anticuerpo.

5 29. Un método para producir el anticuerpo humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 6, el método comprende:

- (a) cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, de modo que las células secreten el anticuerpo; y
- (b) purificar el anticuerpo de medios de cultivo celular.

10 30. Un método para producir una línea celular que produce el anticuerpo humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 6, el método comprende:

- (a) introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y un marcador seleccionable en las células;

15 (b) propagar las células en condiciones para seleccionar células que tengan un número de copia mayor del vector;

- (c) aislar células individuales de las células seleccionadas; y

(d) bankear células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del rendimiento del anticuerpo.