

## **REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo aislado específicamente unión a tau humana, que comprende:

una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 149, y CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 10, en donde la región variable de cadena pesada es al menos un 90% idéntico a SEQ ID NO: 18; y

una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 150, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 174, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14, en donde la región variable de cadena ligera es al menos un 90% idéntica a SEQ ID NO: 122.

2. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos una de las posiciones H12, H13, H17, H24, H40, H43, H48, H66, H67, H76, H80, H81 y H91 puede estar ocupada por V, K, T, A, R, Q, I, R, A, D, L, Q y F, respectivamente, y al menos una de las posiciones L2, L12, L15, L37, L39, L45, L60 y L100 puede estar ocupada por V, P, L, Q, R, R, D y Q respectivamente.

3. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, en donde CDR-L2 comprende SEQ ID NO: 150, 151, 163, 167, 168 o 169.

4. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, en donde la región variable de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 18 y la región variable de cadena ligera comprende las SEQ ID NO: 110, 121, 122 o 123.

5. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 4, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 110.

6. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 4, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 121.

7. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 4, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 122.

8. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 4, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 123.

9. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, en donde la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 146 y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO: 94 o SEQ ID NO: 122.

10. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 94.

11. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 122.

12. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, en donde la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 18 o 146 y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO: 122.

13. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, revestido o humanizado.

14. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de reivindicaciones 1-13 que es un anticuerpo intacto.

15. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que es un fragmento de unión.

16. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 15,

en donde el fragmento de unión es un anticuerpo monocatenario, un fragmento Fab o Fab'2.

17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que es un fragmento Fab o Fv de cadena sencilla.

18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el isotipo es IgG1 humana.

19. El anticuerpo humanizado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y 18, 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.

20. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 19, 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  $Fc\gamma$  en relación con la región constante de cadena pesada humana natural.

21. El anticuerpo humanizado de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

22. Al anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 21, en donde la región constante de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 176.

23. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 19, en donde la región variable de cadena pesada madura fusionada a una región constante de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 178.

24. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 19, que además comprende un péptido señal fusionado a la región variable madura de cadena pesada y/o ligera.

25. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 23, en donde la cadena pesada tiene una secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 180.

26. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 19, en donde la región constante de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177.

27. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 19, en donde la región variable de cadena ligera madura se fusiona con una región constante de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179.

28. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 27, en donde la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:181.

29. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 23, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179.

30. El anticuerpo humanizado de conformidad con la reivindicación 25, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181.

31. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, que tiene al menos una mutación en la región constante.

32. El anticuerpo de la reivindicación 31, en donde la mutación reduce la fijación o activación del complemento por la región constante.

33. El anticuerpo de la reivindicación 32 que tiene una mutación en una o más de las posiciones 241, 264, 265, 270, 296, 297, 318, 320, 322, 329 y 331 por numeración de la UE.

34. El anticuerpo de la reivindicación 33 que tiene alanina en las posiciones 318, 320 y 322.

35. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-

20, en donde el isotipo es el isotipo IgG2 o IgG4 humano.

36. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el anticuerpo es al menos 95% p/p puro.

37. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo está conjugado con un agente terapéutico, citotóxico, citostático, neurotrófico o neuroprotector.

38. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

40. El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 39, en donde la cadena pesada está codificada por una secuencia que comprende SEQ ID NO: 182 y la cadena ligera está codificada por una secuencia que comprende SEQ ID NO: 183.

41. Un método para producir un anticuerpo humanizado, el método comprende:

(a) cultivar células transformadas con el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 40, de modo que las células secreten el anticuerpo; y

(b) purificar el anticuerpo del medio de cultivo celular.

42. Un método para producir una línea celular que produzca un anticuerpo humanizado, quimérico o revestido, el método comprende:

(a) introducir un vector que codifica el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 40 y un marcador seleccionable en las células;

(b) propagar las células en condiciones para seleccionar las células que tienen un número de copias de vector aumentado;

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

(d) depositar células en banco clonadas a partir de una única célula seleccionada con base en el rendimiento de anticuerpo.

43. Un método para producir un anticuerpo humanizado, quimérico o revestido, el método comprende:

(a) cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1, de modo que las células secreten el anticuerpo; y

(b) purificar el anticuerpo de medios de cultivo celular;

44. Un método para producir una línea celular que produce un anticuerpo humanizado, quimérico o revestido, el método comprende:

(a) introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo de la reivindicación 1 y un marcador seleccionable en las células;

(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;

45. Un método para inhibir o reducir la agregación de tau en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una amiloidosis mediada por tau, que comprende administrar al sujeto un régimen eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, inhibiendo o reduciendo así la agregación de tau en el sujeto.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el anticuerpo es una versión humanizada de 3D6.

47. Un método para tratar o realizar la profilaxis de una enfermedad relacionada con tau en un sujeto, que comprende administrar un régimen eficaz de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y, de este modo, tratar o efectuar la profilaxis de la enfermedad.

48. Un método de la reivindicación 47, en donde la enfermedad relacionada con la tau es la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, el deterioro cognitivo leve, la tauopatía primaria relacionada con la edad, el parkinsonismo posencefalítico, la demencia postraumática o la demencia pugilística, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobular frontotemporal, enfermedad de grano argirofílico, tauopatía glial globular, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo demencia de Guam, degeneración corticobasal (CBD), demencia con cuerpos de Lewy, variante de cuerpo de Lewys de la enfermedad de Alzheimer (LBVAD), encefalopatía traumática crónica (CTE), tauopatía globular (GGT), o parálisis supranuclear progresiva (PSP).

49. Un método de la reivindicación 47, en donde la enfermedad relacionada con tau es la enfermedad de Alzheimer.

50. El método de la reivindicación 49, en donde el paciente es un portador de ApoE4.

51. Un método para reducir la transmisión aberrante de tau que comprende administrar un régimen eficaz de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y, por lo tanto, reducir la transmisión de tau.

52. Un método para inducir la fagocitosis de tau que comprende administrar un régimen eficaz de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y, por lo tanto, inducir la fagocitosis de tau.

53. Un método para inhibir la agregación o deposición de tau que comprende administrar un régimen eficaz de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-38, inhibiendo así la agregación o deposición de tau.

54. Un método para inhibir la formación de enredos de tau que comprende administrar un régimen eficaz de un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

55. Un método para detectar depósitos de proteína tau en un sujeto que tiene o está en riesgo de una enfermedad asociada con la agregación o depósito de tau, que comprende administrar a un sujeto un anticuerpo definido por cualquiera de las reivindicaciones 1-38, y detectar el anticuerpo unido a tau en el sujeto.

56. Un método de la reivindicación 55, en donde la enfermedad asociada con la agregación o depósito de tau es la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, deterioro cognitivo leve, tauopatía primaria relacionada con la edad, parkinsonismo postencefálico, demencia postraumática o demencia pugilística, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de grano argirofílico, tauopatía glial globular, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/demencia parkinsoniana de Guam (CBD), demencia con cuerpos de Lewy, variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer (LBVAD), encefalopatía traumática crónica (CTE), tauopatía globular (GGT), o parálisis supranuclear progresiva (PSP).

57. Un método de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se administra por inyección intravenosa en el cuerpo del sujeto.

58. Un método de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se administra directamente al cerebro del sujeto mediante inyección intracraneal o perforando un agujero a través del cráneo

del sujeto.

59. Un método de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo está marcado.

60. Un método de la reivindicación 59, en donde el anticuerpo está marcado con una etiqueta fluorescente, una etiqueta paramagnética o una etiqueta radiactiva.

61. Un método de la reivindicación 60, en donde la etiqueta radiactiva se detecta usando tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT).

62. Un método de medición de la eficacia de un tratamiento en un sujeto que está siendo tratado por una enfermedad asociada con la agregación o deposición de tau, que comprende

(a) medir un primer nivel de depósitos de proteína tau en el sujeto antes del tratamiento administrando a un sujeto un anticuerpo definido por cualquiera de las reivindicaciones 1-38, y detectar una primera cantidad del anticuerpo unido a tau en el sujeto,

(b) administrar el tratamiento al sujeto,

(c) medir un segundo nivel de depósitos de proteína tau en el sujeto después del tratamiento administrando a un sujeto el anticuerpo y detectando el anticuerpo unido a tau en el sujeto,

en donde una disminución en el nivel de depósitos de proteína tau indica una respuesta positiva al tratamiento.

63. Un método para medir la eficacia del tratamiento en un sujeto que está siendo tratado por una enfermedad asociada con la agregación o deposición de tau, que comprende

(a) medir un primer nivel de depósitos de proteína tau en el sujeto antes del tratamiento administrando a un sujeto un anticuerpo definido por cualquiera de las reivindicaciones 1-38, y detectando una primera cantidad de anticuerpo unido a tau en el sujeto,

(b) administrar el tratamiento al sujeto,

(c) medir un segundo nivel de depósitos de proteína tau en el sujeto después del tratamiento administrando a un sujeto el anticuerpo y detectando una segunda cantidad de anticuerpo unido a tau en el sujeto,

en donde ningún cambio en el nivel de depósitos de proteína tau o un pequeño aumento en los depósitos de proteína tau indica una respuesta positiva al tratamiento.

64. Un método para producir un anticuerpo que se une específicamente a tau humana en un epítipo dentro de un motivo de la fórmula KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 191) o KIGSLDNITH (SEQ ID NO: 194) que comprende inmunizar un animal con tau o un fragmento de la misma para producir anticuerpos y seleccionar un anticuerpo de los anticuerpos producidos que se une específicamente dentro del motivo.

65. Un método para producir un anticuerpo que se une específicamente a un péptido que consiste en los residuos KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 191) o KIGSLDNITH (SEQ ID NO: 194) que comprende inmunizar un animal con tau humana o un fragmento de la misma para producir anticuerpos y seleccionar un anticuerpo de los anticuerpos producidos que se une específicamente al péptido.

66. Un método de producción de un anticuerpo que se une específicamente a un epítipo que comprende KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 191) que comprende inmunizar un animal con tau o un fragmento del mismo, y cribado de anticuerpos que se unen específicamente al epítipo.

67. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, en donde el animal se inmuniza con tau humana de 383 aminoácidos (4R0N).

68. El método de conformidad con la reivindicación 67, en donde la tau humana contiene una mutación P301S.

69. El método de conformidad con la reivindicación 68, en donde la tau humana está etiquetada con His en el extremo N-terminal recombinante.

70. El método de conformidad con la reivindicación 66, en donde el cribado determina la unión específica entre los anticuerpos y uno o más péptidos de hasta 15 aminoácidos que comprenden KIGSTENLKH (SEQ ID NO: 188), KCGSKDNIKH (SEQ ID NO: 192), KCGSLGNIHH (SEQ ID NO: 193) respectivamente o cualquier otro motivo consenso representado por KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 191).

71. El método de conformidad con la reivindicación 70, en donde los uno o más péptidos comprenden KIGSTENLKH (SEQ ID NO: 188) o KCGSKDNIKH (SEQ ID NO: 192) o KCGSLGNIHH (SEQ ID NO: 193) respectivamente.

72. El método de conformidad con la reivindicación 66, en donde el animal se inmuniza con un fragmento de tau de hasta 15 aminoácidos que comprende KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO: 191), unido a un portador.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, en donde el péptido es KIGSTENLKH (SEQ ID NO: 188) o KCGSKDNIKH (SEQ ID NO: 192) o KCGSLGNIHH (SEQ ID NO: 193).