

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 está 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 está 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 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.
6. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 3, en donde la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 18 y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO: 122.
7. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es un anticuerpo intacto.
8. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es un fragmento de unión.
9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el isotipo es IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana.
10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 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.
11. El anticuerpo de la reivindicación 10, 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.
12. El anticuerpo de la reivindicación 10 o la reivindicación 11,

en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

13. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 12, en donde la región constante de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176, con o sin la lisina C-terminal.
14. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 10, 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 NO: 178, con o sin la lisina C-terminal.
15. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 10, que además comprende un péptido señal fusionado a la región variable madura de cadena pesada y/o ligera.
16. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 14, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180, con o sin la lisina C-terminal.
17. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 10, en donde la región constante de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177.
18. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 10, 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.
19. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 18, en donde la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181.

20. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 14, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 con o sin la lisina C-terminal y la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179.
21. El anticuerpo de conformidad con la reivindicación 16, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 con o sin la lisina C-terminal y la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181.
22. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, que tiene al menos una mutación en la región constante.
23. El anticuerpo de la reivindicación 22, en donde la mutación reduce la fijación o activación del complemento por la región constante.
24. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-23.
26. El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 25, 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.

- 27.** Un método para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, 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.
- 28.** Un método para producir una línea celular que produce el anticuerpo de la reivindicación 1, el método comprende:
- (a)** introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo 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.
- 29.** El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde dicho anticuerpo en un medicamento inhibe o reduce la agregación de tau.