

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a CD33, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende un HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 y una región variable de cadena ligera que comprende un HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en donde

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59;

el HVR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, el HVR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, el HVR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, el HVR -L1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, el HVR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y el HVR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61.

2. El anticuerpo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 68-93; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 97-103

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.

3. Un anticuerpo aislado que se une a CD33, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, donde la región variable de cadena pesada comprende: un HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, un HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, un HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39; y donde la región variable de la cadena ligera comprende: un HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, un HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 y un HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 61.

4. Un anticuerpo aislado que se une a CD33, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.

5. Un anticuerpo aislado que se une a CD33, donde el anticuerpo comprende

(a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID. NO: 120 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; o

(b) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID. NO: 121 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122.

6. Un anticuerpo monoclonal que se une al CD33 humano, donde el anticuerpo comprende

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.

7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo es de la clase IgG, la clase IgM o la clase IgA.

8. El anticuerpo según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo es de la clase IgG y tiene un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

9. El anticuerpo de la reivindicación 8, en el que el anticuerpo comprende una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc en una posición de residuo seleccionada del grupo que consiste en: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y y cualquier combinación de los mismos, en donde la numeración de los residuos es según la numeración de la UE.

10. El anticuerpo según la reivindicación 8, en el que el anticuerpo tiene un isotipo IgG4 y en el que el anticuerpo comprende una sustitución de aminoácido S228P en la posición del residuo 228, una sustitución de aminoácido F234A en la posición del residuo 234 y una sustitución de aminoácido L235A en la posición del residuo. 235, en el que la numeración de la posición del residuo es según la numeración de la UE.

11. El anticuerpo según la reivindicación 10, en el que:

(a) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición E430G, en la que la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(b) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones L234A, L235A y P331A, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(c) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones L234A, L235A, P331A y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(d) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones K322A y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración EU;

(e) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones P331S y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(f) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones A330S, P331S y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración EU;

(g) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones K322A, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(h) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones K322A, P331S y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(i) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición E430G, en la que la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(j) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones A330S, P331S y E430G, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración EU;

(k) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones S267E y L328F, en donde la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(l) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición C127S, en la que la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU;

(m) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E345R, E430G y S440Y, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración EU;

(n) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición P331S, en la que la numeración de la posición del residuo es de acuerdo con la numeración EU; o

(o) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones L234A, L235A, P331S, en la que la numeración de las posiciones de los residuos es de acuerdo con la numeración EU.

12. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la proteína CD33 es una proteína de mamífero o una proteína humana.
13. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la proteína CD33 es una proteína de tipo salvaje.
14. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la proteína CD33 es una variante de origen natural.
15. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que la proteína CD33 se expresa en una o más células seleccionadas del grupo que consiste en células dendríticas humanas, macrófagos humanos, monocitos humanos, osteoclastos humanos, neutrófilos humanos, células T humanas, células T colaboradoras humanas, células T citotóxicas humanas, granulocitos humanos y microglía humana.
16. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el anticuerpo se une específicamente a una proteína CD33 humana.
17. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a un epítipo que comprende residuos de aminoácidos en CD33 humana o una proteína CD33 de mamífero.
18. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas seleccionadas del grupo que consiste en CD33 humano, una variante natural de CD33 humana y una variante de enfermedad de CD33 humano.
19. El anticuerpo según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en el que el fragmento de anticuerpo está reticulado con un segundo fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas seleccionadas del grupo que consiste en CD33 humana, una variante natural de CD33 humana, y una variante de la enfermedad del CD33 humano.
20. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en el que el fragmento es un fragmento Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv o scFv.
21. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo multivalente, un anticuerpo conjugado o un anticuerpo quimérico.
22. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-21, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
23. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que reconoce un primer antígeno y un segundo antígeno.
24. El anticuerpo de la reivindicación 23, en el que el primer antígeno es CD33 y el segundo antígeno es:

- (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica;
- (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado del grupo que consta de receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR), proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), receptor de toxina diftérica, CRM197, un anticuerpo de dominio único de llama, TMEM 30 (A), un dominio de transducción de proteínas, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido poliarginina, un péptido angiopep y ANG1005;
- (c) un agente causante de enfermedades seleccionado del grupo que consiste en péptidos o proteínas causantes de enfermedades y ácidos nucleicos causantes de enfermedades, en el que los péptidos o proteínas causantes de enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en beta amiloide, beta amiloide oligomérico, amiloide placas beta, proteína precursora de amiloide o fragmentos de la misma, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto del cromosoma 9 72), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpo de Lewy, factor natriurético auricular, polipéptido amiloide de los islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A sérico, medina, prolactina, transtiretina, lisozima, beta 2 microglobulina, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, AL de cadena ligera de inmunoglobulina, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG (RAN) asociados a la repetición, péptidos de repetición DiPeptide (DPR), péptidos repetidos de glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP) repetir péptido péptidos repetidos glicina-arginina (GR), péptidos repetidos prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos repetidos prolina-arginina (PR), y los ácidos nucleicos que causan enfermedades son ARN antisentido de expansión repetida GGCCCC (G2C4);
- (d) ligandos y / o proteínas expresados en células inmunes, donde los ligandos y / o proteínas seleccionados del grupo que consiste en CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137 / 4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9, Siglec-11, SirpA, CD47, receptor de CSF1 y fosfatidilserina; y
- (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales.

25. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el anticuerpo se usa en combinación con uno o más anticuerpos que se unen específicamente a un agente causante de enfermedad seleccionado del grupo que consiste en péptidos causantes de enfermedades, proteínas causantes de enfermedades, amiloide beta, beta amiloide oligomérica, placas beta amiloide, proteína precursora amiloide o fragmentos de la misma, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (cromosoma 9 marco de lectura abierto 72), proteína prión, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina

3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpo de Lewy, factor natriurético auricular, polipéptido amiloide de los islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A sérico, medina, prolactina, transtiretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, AL de cadena ligera de inmunoglobulina, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG (RAN) asociados a la repetición, péptidos de repetición de dipéptidos (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP) re péptidos de turba, péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR), y cualquier combinación de los mismos; o con uno o más anticuerpos que se unen a una proteína inmunomoduladora seleccionada del grupo que consiste en: CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137 / 4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR3, DR5, CD39, CD70, CD73, LAG3, TREM1, TREM2, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9, Siglec-11, SirpA, CD47, receptor CSF1, fosfatidilserina, ácidos nucleicos causantes de enfermedades, ARN de expansión repetida antisentido de GGCCCC (G2C4) y cualquier combinación de los mismos.

26. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en el que el anticuerpo tiene un isotipo IgG2.

27. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el anticuerpo tiene una constante de disociación (KD) para CD33 humano que es al menos 1,8 veces menor que un anticuerpo anti-CD33 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende el aminoácido secuencia de SEQ ID NO: 3 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, en la que la KD se determina mediante interferometría BioLayer.

28. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el anticuerpo tiene una constante de disociación (KD) para CD33 humano que varía de aproximadamente 2 nM a aproximadamente 200 pM, o menos de aproximadamente 200 pM, y en el que se determina la KD por Interferometría BioLayer.

29. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que el anticuerpo reduce los niveles de CD33 en la superficie celular.

30. El anticuerpo según la reivindicación 29, en el que el CD33 se expresa en la superficie de células dendríticas humanas.

31. El anticuerpo según la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el anticuerpo reduce los niveles de CD33 en la superficie celular in vitro.

32. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en el que el anticuerpo reduce los niveles de CD33 en la superficie celular in vitro con una concentración media máxima eficaz (CE50) que es inferior a 40 pM, medida por citometría de flujo.

33. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que el anticuerpo aumenta la expresión de uno o más marcadores de microglía asociada a enfermedad (DAM).
34. El anticuerpo de la reivindicación 33, en el que uno o más marcadores DAM es ApoE3, Tyrobp, B2m, Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2 o cualquier combinación de los mismos. .
35. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en el que el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118.
36. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-35.
37. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 36.
38. Una célula huésped aislada que comprende el vector según la reivindicación 37.
39. Un método para producir un anticuerpo que se une a CD33, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 38 para que se produzca el anticuerpo.
40. El método de la reivindicación 39, que comprende además recuperar el anticuerpo producido por la célula.
41. Un anticuerpo aislado que se une a CD33 producido por el método de la reivindicación 39 o 40.
42. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y 41 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
43. Un método para prevenir, reducir el riesgo o tratar una enfermedad, trastorno o lesión seleccionado del grupo que consiste en demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de taupatía, infecciones y cáncer, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y 41.
44. El método de la reivindicación 43, en el que la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.
45. El método de la reivindicación 43, en el que la enfermedad, trastorno o lesión es cáncer.
46. El método de la reivindicación 45, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón cáncer, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC) y mieloma múltiple.