

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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, SEQ ID NO 9 y la secuencia LDF 40, respectivamente, ~~excepto que donde~~ la posición Kabat H28 es ~~puede estar ocupada por~~ N o T, la posición Kabat H54 es ~~puede estar ocupada por~~ N o D, la posición Kabat H56 puede estar ocupada por D o E, y la posición Kabat 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~~ opcionalmente, donde la posición Kabat 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:~~ la posición Kabat H1 está ocupada por Q, la posición Kabat H5 está ocupada por es Q, la posición Kabat H11 está ocupada por L, la posición Kabat H20 está ocupada por L-, la posición Kabat H23 está ocupada por T, la posición Kabat H38 está ocupada por K, la posición Kabat H75 está ocupada por S, la posición Kabat H56 está ocupada por E, la posición Kabat H58 está ocupada por I, la posición Kabat L10 está ocupada por T, la posición Kabat L17 está ocupada por E, la posición Kabat L24 está ocupada por R, la posición Kabat L37 está ocupada por Q, la posición Kabat L83 está ocupada por L, la posición Kabat L86 está ocupada por H, la posición Kabat L100 está ocupada por A o Q, L106 está ocupada por es L.

2. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 secuencia LDF~~SEQ ID NO: 40~~, 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 o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 secuencia

~~LDFSEQ 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.~~

4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 secuencia LDFSEQ 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 o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 89.

6. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo revestido~~cubierto~~ o un anticuerpo quimérico.

7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 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.~~

~~9.8.~~ El anticuerpo humanizado o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de la reivindicación 7~~8~~, en donde la región variable de cadena pesada madura tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ 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.

~~10-9.~~ El anticuerpo [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~89~~ que es un anticuerpo intacto.

~~11-10.~~ El anticuerpo [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~89~~ que es un fragmento [de anticuerpo](#) de unión [a antígeno](#).

~~11.~~ El anticuerpo [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de cualquiera de las reivindicaciones 1 -10, en donde el isotipo [de anticuerpo](#) es IgG1 humana.

~~12.~~

~~13-12.~~ El anticuerpo ~~humanizado~~ [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de cualquiera de las reivindicaciones 6 - ~~89~~, 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.

~~14-13.~~ El anticuerpo ~~humanizado~~ [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de la reivindicación ~~1243~~, 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.

~~15-14.~~ El anticuerpo ~~humanizado~~ [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de la reivindicación ~~1243~~ o ~~13~~ la reivindicación 14, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

~~16-15.~~ El anticuerpo ~~humanizado~~ [o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno](#) de la reivindicación ~~1445~~, 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.

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

~~18.16.~~ El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de la reivindicación ~~12~~¹⁴, ~~en donde la~~ que tiene una mutación en la región constante de la cadena pesada que reduce la fijación o activación del complemento por la región constante.

~~19.17.~~ El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el isotipo de anticuerpo es ~~el isotipo~~ IgG2 o IgG4 humano.

~~18.~~ Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-~~17~~¹⁴ y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

~~20.~~

~~21.19.~~ 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-~~17~~¹⁴.

~~22.20.~~ El ácido nucleico de la reivindicación ~~21~~¹⁹ que tiene una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-31, 93-99, 100-102 y 105-106.

~~21.~~ 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 o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-~~17~~¹⁴.

~~23.~~

~~24.22.~~ El vector de la reivindicación ~~21~~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 lo 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.~~

~~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.~~

~~29-23.~~ Un método in-vitro para producir el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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 o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno, de modo que las células secreten el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno; y
- (b) purificar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de medios de cultivo celular.

~~30-24.~~ Un método in-vitro para producir una línea celular que produce el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 6, el método comprende:

- (a) introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno 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) ~~banquear~~ almacenar las células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del rendimiento del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno.