

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a un antígeno ~~que aislado~~ específicamente se une~~ión~~ 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 la secuencia de LDF~~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 o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos una de las posiciones de Kabat 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 de Kabat 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~~.3. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 13, 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~~.4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~36~~, que es un anticuerpo ~~intacto~~.

~~8~~.5. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~36~~, que es un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno.

~~9~~.6. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 anteriores, en donde el isotipo del anticuerpo es IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana.

~~10~~.7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~37~~ 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~~.8. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a

antígeno de la reivindicación ~~710~~, 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.

12.9. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de la reivindicación ~~10-7~~ o la reivindicación ~~811~~, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.

13.10. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~129~~, 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.

14.11. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~107~~, 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.

15.12. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~107~~, que además comprende un péptido señal fusionado a la región variable madura de cadena pesada y/o ligera.

16.13. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~1411~~, en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180, con o sin la lisina C-terminal.

~~17.~~14. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~10~~7, en donde la región constante de cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177.

~~18.~~15. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~10~~7, 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.~~16. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~15~~18, en donde la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181.

~~20.~~17. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~14~~11, 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.~~18. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación ~~16~~13, 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.~~19. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones ~~1-18~~que anteceden, que tiene al menos una mutación en la región constante de cadena pesada.

23-20. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de la reivindicación 2219, en donde al menos una ~~la~~ mutación en la región constante de cadena pesada reduce la fijación o activación del complemento por la región constante de cadena pesada.

24-21. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2023 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25-22. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-2023.

26-23. El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 2522, 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.

27-24. 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.

28-25. 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.~~