

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo que se une específicamente a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 76-80 y SEQ ID Nos: 90-91~~el compuesto de Kabat/Chothia CDR-H1 que comprende la SEQ ID NO: 8, Kabat CDR-H2 que comprende la SEQ ID NO: 9, y Kabat CDR-H3 que comprende la secuencia LDF, donde la posición Kabat H28 es N o T, la posición Kabat H54 es N o D, la posición Kabat H56 es D o E, y la posición Kabat H58 es V o I,~~ y una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 83-85~~Kabat CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 12, Kabat CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 13 y Kabat CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 14, donde la posición Kabat L24 es K o R, en donde la posición Kabat H1 es Q, la posición Kabat H5 es Q, la posición Kabat H11 es L, la posición Kabat H20 es L, la posición Kabat H23 es T, la posición Kabat H38 es K, la posición Kabat H75 es S, la posición Kabat H56 es E, la posición Kabat H58 es I, la posición Kabat L10 es T, la posición Kabat L17 es E, la posición Kabat L37 es Q, la posición Kabat L83 es L, la posición Kabat L86 es H, la posición Kabat L100 es A o Q, y la posición Kabat L106 es L.~~

2. ~~El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Kabat/Chothia CDR-H1 comprende la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 86, Kabat CDR-H2 comprende la SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, o SEQ ID NO: 92, Kabat CDR-H3 comprende la secuencia LDF, 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. ~~2.~~ El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de la reivindicación 1 ~~o 2~~, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un fragmento de unión a antígeno de anticuerpo humanizado~~un anticuerpo~~

~~revestido, o un anticuerpo quimérico, o un fragmento de unión a antígeno de anticuerpo quimérico.~~

4.3. ~~El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno fragmento de unión a antígeno de anticuerpo~~ de la reivindicación ~~23~~ que es un anticuerpo humanizado ~~o un fragmento de unión a antígeno de anticuerpo humanizado.~~

~~— El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno humanizado de la reivindicación 4, 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.~~

4. ~~El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 76 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 83;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 76 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 84;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 76 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 85;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 77 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 83;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 77 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 84;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 77 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 85;~~

~~El dominio variable de la cadena pesada madura comprende SEQ ID NO: 78 y el dominio variable de la cadena ligera madura comprende SEQ ID NO: 83;~~

5. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~45~~ que es un anticuerpo ~~intacto~~.
6. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~45~~ que es un fragmento de unión a antígeno de anticuerpo ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~.
7. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~67~~, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo ~~fragmento de unión a antígeno~~ tiene un isotipo IgG1 humana.
8. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones ~~1-43-5~~, 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.
9. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de la reivindicación ~~89~~, en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1.
10. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de la reivindicación ~~910~~, 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.

11. El anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-~~6~~7, en donde el anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo tiene isotipo IgG2 o IgG4 humano.

12. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o ~~fragmento de anticuerpo de unión a antígeno~~ fragmento de unión a antígeno de anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-~~11~~12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un ácido nucleico que comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 93-99 y 100-102 ~~codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-12.~~

~~El ácido nucleico de la reivindicación 14 que tiene una secuencia que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-31, 93-99, 100-102, y 105-106.~~

14. Un vector que comprende un ácido nucleico que comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 93-99 y 100-102 ~~codifica una región variable de cadena pesada madura y una región variable de cadena ligera madura unida operativamente a una secuencia 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 1-12~~

~~El vector de la reivindicación 16, 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.~~

15. Un método *in-vitro* para producir ~~el un~~ anticuerpo ~~o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que comprende una cadena pesada y una cadena ligera~~ humanizado, ~~quimérico o revestido de la reivindicación 3,~~ el método comprende:

- (a) cultivar células transformadas con un primer ácido nucleico que codifica la cadena pesada, en donde el primer ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 93-99 y una secuencia de las SEQ ID NO: 103 o 105, y un segundo ácido nucleico que codifica la cadena ligera, en donde el segundo ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-102 y una secuencia de las SEQ ID NO: 104 o 106, en un medio de cultivo celular~~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~~ del medio de cultivo celular.

16. Un método *in-vitro* para producir una línea celular que produce ~~el-un~~ anticuerpo que comprende una cadena pesada y una cadena ligera~~o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 3~~, el método comprende:

- (a) introducir un vector que comprende:
 - un primer ácido nucleico que codifica la cadena pesada, en donde el primer ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 93-99 y una secuencia de las SEQ ID NO: 103 o 105;
 - un segundo ácido nucleico que codifica la cadena ligera, en donde el segundo ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-102 y una secuencia de las SEQ ID NO: 104 o 106; y
 - ~~(a) 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) 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~~.