

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:
 - (i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;
 - (ii) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón;
 - (iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI; y
 - (iv) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, que:
 - (a) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 20 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM,

 - (b) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 100 nM, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM,

 - (c) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI con una CI_{50} de 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM

o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 M o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 0 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 M, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, en donde, opcionalmente, APRIL es APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde TACI es TACI humano, TACI de ratón, o ambos, o

(d) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,5 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 100 nM, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, en donde, opcionalmente, APRIL es APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde BCMA es BCMA humano, BCMA de ratón o ambos.

3. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de:

(a) el dominio CRD2 de TACI a APRIL, en donde, opcionalmente, APRIL es APRIL humano, y en donde TACI es TACI humano, o

(b) TACI humano a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos de APRIL humano de cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

4. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende una o ambas de:

(a)

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal elegido entre los anticuerpos 3525, 3530, 3833, 3631, 3732, 4540, 4540-63 o 4540-033;

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal; o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal; o

(b)

(i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH de un anticuerpo monoclonal seleccionado entre los anticuerpos 3525, 3530, 3833, 3631, 3732, 4540, 4540-063, o 4540-033; o

(ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal.

5. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8, opcionalmente en donde la molécula del anticuerpo anti-APRIL:

(a) se une o se une sustancialmente a un epítipo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, en donde, opcionalmente, el epítipo comprende uno o más residuos del monómero A y uno o más residuos del monómero B como se muestra en la Tabla 3 u 8,

(b) se une, o se une sustancialmente, a uno o más residuos de APRIL del bucle C-D, el bucle G-H, o ambos,

(c) no se une, o se une con baja afinidad, a uno, dos o todos de Asp129, Arg233 o His203 de APRIL humano,

(d) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 5 o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, F176, Q190, R195, R206 o Y208; opcionalmente, no se une, o se une con baja afinidad, a 1, 2, 3 o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, S226, I228 o N237, en donde, opcionalmente, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, R206 o Y208; opcionalmente, no se une, o no se une sustancialmente, a 1, 2, 3 o a todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o N237,

(e) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o I228; opcionalmente, no se une, o no se unen sustancialmente, a uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre Y208 o N237,

(f) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos de V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228 o P230 en el monómero A, y V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 o H241 en el monómero B, en donde, opcionalmente, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, 1, 2, 3, 4, 5, o todos los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos de V181, Q190, T192 o I228 en el monómero A y A141 o H241 en monómero B,

(g) se une, o se une sustancialmente, a un epítipo conformacional,

(h) comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal elegido entre 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237;

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal; o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende 3 regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85,

90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal, y/o

(i) comprende una o ambas de:

(1) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH de un anticuerpo monoclonal elegido entre 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237;

(2) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal.

6. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:

- (i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;
- (ii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI;
- (iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA; y
- (iv) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

7. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 6, que

(a) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 M o menos, 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 20 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 M y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM,

(b) no se une a APRIL de ratón, o se une a APRIL de ratón con una CE_{50} de 1.000 nM o más, 2.000 nM o más,

(c) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI con una CI_{50} de 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 M o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,002 nM o menos, 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 M y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 1 nM, en donde, opcionalmente, APRIL es un APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde TACI es TACI humano, TACI de ratón, o ambos,

(d) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, carga de 0,6 nM, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, 0,001 nM o menos, entre 0,001 nM y 100 nM, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20

nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 M y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, en donde, opcionalmente, APRIL es un APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde BCMA es BCMA humano, BCMA de ratón o ambos,

(e) se une, o se une sustancialmente, a un péptido que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, donde el epítipo comprende uno o más residuos del monómero A y uno o más residuos de monómero B como se muestra en la Tabla 3 u 8,

(f) se une, o se une sustancialmente, a uno o más residuos de APRIL del bucle C-D, el bucle G-H, o ambos,

(g) no se une, o se une con baja afinidad, a uno, dos o todos de Asp129, Arg233 o His203 de APRIL humano,

(h) comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 aminoácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal elegido entre los anticuerpos 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419- 206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 o 4237;

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal, y/o

(i) comprende una o ambas de:

(1) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH de un anticuerpo monoclonal seleccionado entre los anticuerpos 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 o 4237; o

(2) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal.

8. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL,

que compite por la unión a APRIL con cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237, o

que se une, o se une sustancialmente, a un epítipo que solapa total o parcialmente al epítipo al que se une cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237.

9. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 8, que

(a) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano y APRIL de ratón,

(b) no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón

(c) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI, en donde, opcionalmente, APRIL es APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde TACI es TACI humano, TACI de ratón, o ambos

(d) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA, en donde, opcionalmente, APRIL es APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, y en donde BCMA es BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos, y/o

(e) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

10. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que comprende una o ambas de:

(a)

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal elegido de 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237;

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal,

opcionalmente en donde la molecular de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal; o

(ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal;

(b)

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de G-Y-T-F-T-D-Y (SEQ ID NO: 11);

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de Y-P-L-R-G-S (SEQ ID NO: 12); o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende 3 regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (SEQ ID NO: 327), en donde X1 es R o K; X2 es A o S; X4 es E o Q; y X14 es M o L;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), en donde X4 es N o T; X5 es L o R; X6 es E o A; y X7 es S o T; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16), o

(c)

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de D-Y-T-I-H (SEQ ID NO: 17);

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17 (SEQ ID NO: 329), en donde X12 es N, S o A, X13 es E, P o Q; X14 es K o S; X16 es K o Q; y X17 es D o G; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende 3 regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14- H (SEQ ID NO: 327), en donde X1 es R o K; X2 es A o S; X4 es E o Q; y X14 es M o L;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), en donde X4 es N o T; X5 es L o R; X6 es E o A; y X7 es S o T; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

11. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que.

(a) es una molécula de anticuerpo sintética o aislada,,

(b) comprende una región constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, en donde, opcionalmente, la molécula de anticuerpo comprende una región de constante de cadena pesada de IgG2,

(c) comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda,

(d) es una molécula de anticuerpo humanizado, opcionalmente, en donde la molécula de anticuerpo comprende una o más regiones de marco derivadas de la secuencia la línea germinal de regiones de marco humanas,

(e) comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena liviana, y/o

(f) es un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

12. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde una región Fc de la molécula de anticuerpo contiene:

(a) una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3, en donde, opcionalmente, la una o más mutaciones aumentan la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn, la semivida de la molécula de anticuerpo, o ambas

(b) 1, 2, 3, 4, 6 o todas las mutaciones elegidas de T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, o N434F, de IgG1,

(c) una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana, en donde, opcionalmente, la una o más mutaciones reducen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y/o

(d) 1, 2, 3, 4, 6 7 o todas las mutaciones elegidas de E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S o P331S.

13. Una composición que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde, opcionalmente, la composición es una composición farmacéutica,, que opcionalmente la composición comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH), una cadena variable de cadena ligera (VL), o ambas, de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

15. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 14.

16. Una célula que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 14 o un vector de la reivindicación 15, en donde, opcionalmente, la célula es una célula aislada.

17. Un kit que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y las instrucciones para usar la molécula de anticuerpo.

18. Un contenedor que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición de la reivindicación 13.

19. Un método para producir una molécula de anticuerpo anti-APRIL, en donde el método comprende cultivar una célula de la reivindicación 16 en condiciones que permiten la producción de una molécula de anticuerpo, produciendo de ese modo la molécula de anticuerpo, opcionalmente en donde el método comprende adicionalmente aislar o purificar la molécula de anticuerpo.

20. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición de la reivindicación 13, para usar en un método para tratar la nefropatía por IgA en un sujeto, opcionalmente en donde:

(a) la molécula de anticuerpo se administra al sujeto por vía intravenosa,

(b) la molécula de anticuerpo se administra al sujeto en una dosis entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, entre 0,2 mg/kg y 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, entre 1 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg, o

a una dosis fija entre 10 mg y 1.000 mg, entre 10 mg y 500 mg, entre 10 mg y 250 mg, entre 10 mg y 150 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 250 mg y 500 mg, entre 150 mg y 500 mg, entre 100 mg y 500 mg, entre 50 mg y 500 mg, entre 25 mg y

250 mg, entre 50 mg y 150 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 100 mg y 150 mg, entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg,

en donde, opcionalmente, la molécula de anticuerpo se administra una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada cuatro semanas.

21. La composición o molécula de anticuerpo para usar de la reivindicación 20, en donde La administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de

(a) IgA en un tejido periférico, en donde, opcionalmente, el tejido periférico es suero, tejido de mucosa, médula ósea o cualquier combinación de los mismos(b) una variante de IgA, en donde, opcionalmente, el variante de IgA es IgA1, IgA1 en forma polimérica (pIgA1), IgA1 con una variante de glicosilación ligada a O, o cualquiera de sus combinaciones.

22. La composición o molécula de anticuerpo para usar de cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, que comprende además

(a) determinar el nivel de IgA en una muestra de tejido periférico del sujeto, en donde, opcionalmente, el tejido periférico es suero, tejido de mucosa o médula ósea, y/o

(b) administrar al sujeto una segunda terapia para la nefropatía por IgA.

23. La composición o molécula de anticuerpo para usar de cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde la segunda terapia se elige entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), ácidos grasos omega-3, un inmunosupresor, una estatina, micofenolato mofetilo, o cualquiera de sus combinaciones, en donde, opcionalmente, el inmunosupresor es un corticosteroide.

24. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición de la reivindicación 13, para usar en un método de tratamiento de la nefropatía diabética, cáncer, un trastorno inmunoproliferativo, vasculitis, un trastorno autoinmune, pénfigo IgA, enfermedad celíaca, cirrosis alcohólica en un sujeto.

25. La composición o molécula de anticuerpo para usar de la reivindicación 24, en donde el cáncer es un cáncer hematológico, en donde, opcionalmente, el cáncer hematológico se elige entre linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, o linfoma linfoplasmacítico.

26. La composición o molécula de anticuerpo para usar de la reivindicación 24, en donde el trastorno inmunoproliferativo es hipergammaglobulinemia de IgA monoclonal en un sujeto.

27. La composición o molécula de anticuerpo para usar de la reivindicación 24, en donde la vasculitis es vasculitis renal, una vasculitis asociada a gA o glomerulonefritis posestreptocócica.

28. La composición o molécula de anticuerpo para usar de la reivindicación 24, en donde el trastorno autoinmune se elige entre la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, una enfermedad ampollosa por IgA lineal o epidermólisis ampollosa adquirida mediada por IgA, en donde, opcionalmente, la enfermedad ampollosa por IgA lineal es dermatosis por inmunoglobulina A (IgA) lineal.

29. Un método para reducir el nivel de IgA en una célula o sujeto, en donde el método comprende poner en contacto la célula o sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición de la reivindicación 13, reduciendo de este modo el nivel de IgA.

30. Un método para tratar un trastorno, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una composición de la reivindicación 13, tratando de este modo el trastorno, en donde, opcionalmente, el trastorno es nefropatía IgA.

31. Un método para detectar una molécula de APRIL, en donde el método comprende poner en contacto una célula o una muestra de un sujeto con una molécula de

anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, detectando de este modo la molécula de APRIL,, opcionalmente en donde

- (a) la molécula de anticuerpo está acoplada con un marcador detectable, o
- (b) la molécula de APRIL se detecta *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.