

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, caracterizada porque comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286.

2. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1, caracterizada porque es una molécula de anticuerpo sintética o aislada, y/o una molécula de anticuerpo humanizado.

3. La molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque comprende una región constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 y/o que comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

4. La molécula de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende una región constante de cadena pesada de IgG2.

5. La molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque comprende una región Fc.

6. La molécula de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena liviana, o es un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

7. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una molécula de ácido nucleico caracterizada porque codifica una región variable de cadena pesada (VH) y una cadena variable de cadena ligera (VL) de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un vector caracterizado porque comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

10. Una célula aislada o una línea celular caracterizada porque comprende (i) una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, (ii) una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH) y una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena ligera (VL) de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, (iii) o un vector de la reivindicación 9.

11. Un kit caracterizado porque comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un contenedor que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7.

13. Un método para producir una molécula de anticuerpo anti-APRIL, caracterizado porque el método comprende cultivar una célula o una línea celular de la reivindicación 10 en condiciones que permiten la producción de una molécula de anticuerpo, produciendo de ese modo la molécula de anticuerpo.

14. El método de la reivindicación 13, caracterizado porque comprende adicionalmente aislar o purificar la molécula de anticuerpo.

15. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar la nefropatía por IgA en un sujeto.

16. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 15, o la composición para su uso de la reivindicación 15 en donde:

(a) la molécula de anticuerpo se administra al sujeto por vía intravenosa o subcutánea, y/o

(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 2,510 mg/kg, entre 1 mg/kg y 15 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg, o 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, o 8 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.

17. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 16, o la composición para su uso de la reivindicación 16, en donde 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, o una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez cada tres meses.

18. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo:

(a) reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, y/o

(b) reduce el nivel de una variante de IgA.

19. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, y en donde el tejido periférico es suero, tejido mucoso, médula ósea o cualquier combinación de los mismos.

20. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de una variante de IgA y en donde la variante de IgA es IgA1, IgA1 en forma polimérica (pIgA1), IgA1 con una variante de glicosilación ligada a O, o cualquier combinación de las mismas.

21. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, que comprende además determinar el nivel de IgA en una muestra de tejido periférico del sujeto.

22. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 21, o la composición para su uso de la reivindicación 21, en donde el tejido periférico es suero, tejido de mucosa o médula ósea.

23. La molécula de anticuerpo para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en donde el método comprende además administrar al sujeto una segunda terapia para la nefropatía por IgA.

24. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 23, o la composición para su uso de la reivindicación 23, 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.

25. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 24, o la composición para su uso de la reivindicación 24, en donde el inmunosupresor es un corticosteroide.

26. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para usar en un método de tratamiento de la nefropatía diabética, un cáncer, un trastorno inmunoproliferativo, vasculitis, un trastorno autoinmune, pénfigo IgA, enfermedad celíaca, o cirrosis alcohólica en un sujeto.

27. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para su uso de la reivindicación 26, en donde el cáncer es un cáncer hematológico.

28. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 27, o la composición para su uso de la reivindicación 27, en donde, 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.

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

30. La composición o molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para el uso de la reivindicación 26, en donde la vasculitis es vasculitis renal, una vasculitis asociada a IgA o glomerulonefritis posestreptocócica.

31. La molécula de anticuerpo para su uso de la reivindicación 26, o la composición para su uso de la reivindicación 26, 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.

32. La molécula de anticuerpo para el uso de la reivindicación 31, o la composición para su uso de la reivindicación 31, en donde, la enfermedad ampollosa por IgA lineal es dermatosis por inmunoglobulina A (IgA) lineal.

33. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para reducir el nivel de IgA en una célula o sujeto.

34. Una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de la reivindicación 7, para su uso en un método para tratar un trastorno en un sujeto.

35. Un método para detectar una molécula de APRIL, caracterizado porque el método comprende poner en contacto una célula o una muestra de un sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, detectando de este modo la molécula de APRIL, en el que la molécula de APRIL se detecta *in vitro* o *ex vivo*.

36. El método de la reivindicación 35, en donde la molécula de anticuerpo está acoplada con un marcador detectable.