

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que comprende:

(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), y

(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).

2. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de la reivindicación 1, en donde el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 14, 280, o 314, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 281, 285, 293, o 315, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

3. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de la reivindicación 1 o 2, en donde:

(a) el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 14, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 15, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;

(b) el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 280, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 281, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;

(c) el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 280, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 285, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;

(d) el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 280, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 293, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;
o

(e) el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 314, el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 315, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16;

4. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

(a) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 o 317, o una secuencia de aminoácidos que es al menos un 85% idéntica a la misma;

(b) la VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 20, 284, 286, 295 o 316, o una secuencia de aminoácidos que es al menos un 85% idéntica a la misma; o

(c) ambas (a) y (b).

5. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

(a) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 o 317;

(b) la VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 20, 284, 286, 295 o 316; o

(c) ambas (a) y (b).

6. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

(a) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20;

(b) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(c) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(d) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286;

(e) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286;

(f) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 317 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(g) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(h) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286;

(i) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295;

(j) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(k) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316;

(l) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 283 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284;

(m) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 283 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286;

(n) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 283 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316; o

(o) la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286.

7. La molécula de anticuerpo anti-APRIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

(a) es una molécula de anticuerpo sintética o aislada, y/o es una molécula de anticuerpo humanizado;

(b) comprende una región constante de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4, y/o comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda;

(c) comprende una región Fc; y/o

(d) comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena ligera, o es un fragmento Fab, F(ab')₂, Fv, Fd o Fv de cadena sencilla (scFv).

8. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Una molécula de ácido nucleico que 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 1-7.

10. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 9.

11. Una célula aislada que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 9 o un vector de la reivindicación 10.

12. Un método para producir una molécula de anticuerpo anti-APRIL, el método comprende cultivar una célula de la reivindicación 11 en condiciones que permiten la producción de una molécula de anticuerpo, produciendo de este modo la molécula de anticuerpo.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el método comprende además aislar o purificar la molécula de anticuerpo.

14. Un método para detectar una molécula de APRIL, el método comprende poner en contacto una célula o una muestra de un sujeto con una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, detectando de ese modo la molécula de APRIL, en donde la molécula de APRIL se detecta *in vitro* o *ex vivo*.

15. El método de la reivindicación 14, en donde la molécula de anticuerpo se acopla con un marcador detectable.