

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo que se une específicamente a al menos un sitio en una región de un dominio tipo PMEL-CAF (tipo fragmento amiloide de núcleo PMEL) con un dominio PKD de gpNMB humana (glicoproteína proteína B de melanoma no metastásico).

[Reivindicación 2]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que se une específicamente a una región que contiene los residuos de aminoácidos D287 y/o H301 de gpNMB humana que tiene la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 209.

[Reivindicación 3]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se une específicamente a una región que contiene los residuos de aminoácidos R214 y/o R215 de gpNMB humana que tiene la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 209.

[Reivindicación 4]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que también se une específicamente a una o más regiones seleccionadas de una región que contiene los residuos de aminoácidos K257 y/o D258, una región que contiene los residuos de aminoácidos H268 y/o D269, una región que contiene un residuo de aminoácido K282, una región que contiene un residuo de aminoácido K316, y una región que contiene los residuos de aminoácidos H216 y/o R218, de gpNMB humana que tiene la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 209.

[Reivindicación 5]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que también se une específicamente a al menos un sitio en una región de un dominio tipo PMEL-CAF con un dominio PKD de gpNMB de ratón.

[Reivindicación 6]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene una o más actividades seleccionadas de: una actividad de reducir el número de microglía con mal funcionamiento; una actividad de eliminar oligómeros beta amiloides; una actividad de aumentar el número de sinapsis; y una actividad de restaurar la función cognitiva.

[Reivindicación 7]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un anticuerpo monoclonal o su fragmento o un derivado del mismo.

[Reivindicación 8]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende al menos una región variable de cadena pesada que comprende:

(1) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 1, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 1 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 1,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 3, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 3 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 3, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 5, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 5 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 75,0% o más 83,3% o más, o 91,6% o más con SEQ ID NO 5, o

(2) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 17, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 17 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 17,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 19, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 19 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 19, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 21, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 21 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 21, o

(3) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 33, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 33 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 33,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 35, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 35 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 35, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 37, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 37 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 37, o

(4) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 49, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 49 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 49,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 51, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 51 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 51, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 53, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 53 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 68,7% o más, 75,0% o más 81,2% o más, 87,5% o más, o 93,7% o más con SEQ ID NO 53, o

(5) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 65, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 65 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 65,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 67, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 67 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 67, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 69, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 69 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 78,5% o más, 85,7% o más, o 92,8% o más con SEQ ID NO 69, o

(6) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 81, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 81 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 81,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 83, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 83 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 71,4% o más, u 85,7% o más con SEQ ID NO 83, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 85, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 85 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 81,8% o más, o 90,9% o más con SEQ ID NO 85, o

(7) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 97, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 97 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de

aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 97,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 99, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 99 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 99, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 101, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 101 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, u 80,0% o más con SEQ ID NO 101, o

(8) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 113, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 113 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 113,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 115, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 115 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 71,4% o más, u 85,7% o más con SEQ ID NO 115, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 117, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 117 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 117, o

(9) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 129, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 129 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 129,

como secuencia CDR-H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 131, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 131 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 71,4% o más, u 85,7% o más con SEQ ID NO 131, y

como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 133, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 133 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 133, o

(10) como secuencia CDR-H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 145, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 145 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 145,

como secuencia CDR–H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 147, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 147 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más, u 87,5% o más con SEQ ID NO 147, y

como secuencia CDR–H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 149, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 149 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 149, o

(11) como secuencia CDR–H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 161, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 161 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 161,

como secuencia CDR–H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 163, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 163 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 71,4% o más, u 85,7% o más con SEQ ID NO 163, y

como secuencia CDR–H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 165, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 165 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 66,6% o más, 73,3% o más, 80,0% o más, 86,6% o más, o 93,3% o más con SEQ ID NO 165,

(12) como secuencia CDR–H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 287, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 287 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 62,5% o más, 75,0% o más 87,5% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 287,

como secuencia CDR–H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 289, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 289 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 71,4% o más, u 85,7% o más con SEQ ID NO 289, y

como secuencia CDR–H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 291, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 291 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, u 83,3% o más con SEQ ID NO 291, o

(13) como secuencia CDR–H1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 17, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 17 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis residuos de aminoácidos distintos de asparagina en la posición 32 y triptófano en la posición 33,

como secuencia CDR–H2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 19, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 19 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos de aminoácidos distintos de ácido

aspártico en la posición 55, fenilalanina en la posición 57, y treonina en la posición 58, y como secuencia CDR-H3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 21, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 21 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce residuos de aminoácidos distintos de arginina en la posición 98, glicina en la posición 100, y glicina en la posición 109.

[Reivindicación 9]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende al menos una región variable de cadena pesada que comprende:

- (1) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 13, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 13, o
- (2) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 29, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 29, o
- (3) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 45, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 45, o
- (4) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 61, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 61, o
- (5) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 77, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 77, o
- (6) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 93, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 93, o
- (7) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 109, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 109, o
- (8) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 125, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 125, o
- (9) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 141, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 141, o
- (10) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 157, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 157, o
- (11) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 173, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 173, o
- (12) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 299, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 299.

[Reivindicación 10]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la región variable de cadena pesada comprende, como secuencia de marco, una secuencia de marco de cualquier clase de inmunoglobulina humana.

[Reivindicación 11]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que además comprende una región constante de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de una región constante de cadena pesada de cualquier clase de inmunoglobulina humana.

[Reivindicación 12]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende al menos una región variable de cadena liviana que comprende:

(1) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 7, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 7 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, u 83,3% o más con SEQ ID NO 7,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 9, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 9 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 9, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 11, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 11 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 11,

(2) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 23, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 23 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, u 80,0% o más con SEQ ID NO 23,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 25, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 25 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 25, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 27, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 27 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 27, o

(3) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 39, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 39 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, u 80,0% o más con SEQ ID NO 39,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 41, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 41 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 41, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 43, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 43 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 43, o

(4) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 55, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 55 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que

tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, u 83,3% o más con SEQ ID NO 55,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 57, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 57 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 57, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 59, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 59 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 59, o

(5) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 71, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 71 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, u 80,0% o más con SEQ ID NO 71,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 73, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 73 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 73, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 75, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 75 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 75, o

(6) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 87, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 87 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, u 83,3% o más con SEQ ID NO 87,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 89, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 89 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 89, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 91, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 91 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 91, o

(7) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 103, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 103 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, u 83,3% o más con SEQ ID NO 103,

como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 105, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 105 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 105, y

como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 107, o una secuencia

de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 107 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 107, o

(8) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 119, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 119 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 81,8% o más, o 90,9% o más con SEQ ID NO 119, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 121, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 121 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 121, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 123, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 123 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 123, o

(9) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 135, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 135 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 81,8% o más, o 90,9% o más con SEQ ID NO 135, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 137, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 137 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 137, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 139, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 139 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 139, o

(10) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 151, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 151 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 60,0% o más, 70,0% o más, 80,0% o más, o 90,0% o más con SEQ ID NO 151, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 153, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 153 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 153, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 155, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 155 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 155, o

(11) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 167, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 167 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia

de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 81,8% o más, o 90,9% o más con SEQ ID NO 167, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 169, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 169 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 169, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 171, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 171 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 171, o

(12) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 293, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 293 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 64,2% o más, 71,4% o más, 81,8% o más o 90,9% o más con SEQ ID NO 293, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 295, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 295 por sustitución, delección o inserción de cualquier un residuo de aminoácido, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más con SEQ ID NO 295, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 297, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 297 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología (preferiblemente identidad) de 66,6% o más, 77,7% o más, u 88,8% o más con SEQ ID NO 297, o

(13) como CDR-L1, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 23, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 23 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos o tres residuos de aminoácidos distintos de isoleucina en la posición 29 y tirosina en la posición 31, como CDR-L2, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 25, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 25 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno o dos residuos de aminoácidos distintos de treonina at No. 50, y como CDR-L3, la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 27, o una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO 27 por sustitución, delección o inserción de cualesquiera uno, dos, tres o cuatro residuos de aminoácidos distintos de histidina en la posición 88, glutamina en la posición 89, triptófano en la posición 90, serina en la posición 92, y tirosina en la posición 93.

[Reivindicación 13]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende al menos una región variable de cadena liviana que comprende:

- (1) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 15, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 15, o
- (2) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 31, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 31, o
- (3) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 47, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 47, o
- (4) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 63, o una secuencia de

aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 63, o
 (5) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 79, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 79, o
 (6) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 95, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 95, o
 (7) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 111, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 111, o
 (8) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 127, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 127, o
 (9) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 143, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 143, o
 (10) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 159, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 159, o
 (11) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 175, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 175, o
 (12) la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 301, o una secuencia de aminoácidos que tiene una homología del 60% o más con SEQ ID NO 301.

[Reivindicación 14]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la región variable de cadena liviana comprende, como secuencia de marco, una secuencia de marco de cualquier clase de inmunoglobulina humana.

[Reivindicación 15]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que además comprende una región constante de cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos de una región constante de cadena liviana de cualquier clase de inmunoglobulina humana.

[Reivindicación 16]

El anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que es un Fab, scFv, Diacuerpo, Nanocuerpo, VHH, anticuerpo biespecífico o anticuerpo multiespecífico, o un derivado de los mismos.

[Reivindicación 17]

Un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo que se une a al menos un sitio en una región de un dominio tipo PMEL-CAF con un dominio PKD competitivamente con un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

[Reivindicación 18]

Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

[Reivindicación 19]

Un vector de clonación o vector de expresión que tiene al menos una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 18.

[Reivindicación 20]

Una célula recombinante transformada con un vector de acuerdo con la reivindicación 19.

[Reivindicación 21]

Un método para producir un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende cultivar una célula recombinante de acuerdo con la reivindicación 20.

[Reivindicación 22]

Un método para producir un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende: administrar a un animal un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que una región que contiene los residuos de aminoácidos D287 y/o H301 y/o una región que contiene los residuos de aminoácidos R214 y/o R215 de gpNMB humana que tiene la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 209; y recolectar un anticuerpo o su fragmento o un derivado del mismo producido en el cuerpo del animal.

[Reivindicación 23]

Una vacuna que tiene una actividad para estimular la producción de un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que una región que contiene los residuos de aminoácidos D287 y/o H301 y/o una región que contiene los residuos de aminoácidos R214 y/o R215 de gpNMB humana que tiene la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO 209.

[Reivindicación 24]

Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-gpNMB o su fragmento o un derivado del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 18, un vector de acuerdo con la reivindicación 19, y una célula recombinante de acuerdo con la reivindicación 20.

[Reivindicación 25]

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para reducir el número de microglía con mal funcionamiento en un sujeto y/o eliminar oligómeros β amiloides en un sujeto y/o aumentar el número de sinapsis en un sujeto y/o tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas en un sujeto.

[Reivindicación 26]

Una composición farmacéutica para eliminar oligómeros β amiloides en un sujeto y/o aumentar el número de sinapsis en un sujeto y/o tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas en un sujeto, que comprende, como ingrediente activo, un agente para disminuir el número de microglía con mal funcionamiento.

[Reivindicación 27]

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

[Reivindicación 28]

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende un segundo ingrediente activo.

[Reivindicación 29]

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el segundo ingrediente activo es uno o más seleccionado de un anticuerpo anti-Tau, anticuerpo anti- β amiloide, anticuerpo anti-CD33, anticuerpo anti-semaforina 4D, anticuerpo anti-TNF α , anticuerpo anti-sortilina, anticuerpo anti-lectina específica de galactosa (galectina) 3 y anticuerpo anti-TREM2 (receptor desencadenante en células mieloides 2).

[Reivindicación 30]

La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el segundo ingrediente activo es una vacuna que comprende un polipéptido de longitud completa o longitud parcial de una o más proteínas seleccionadas de Tau, β amiloide, CD33, semaforina 4D, TNF α , sortilina, lectina específica de galactosa (galectina) 3 y TREM2 (receptor desencadenante expresado en células mieloides 2), o un ácido nucleico que codifica el polipéptido.