

Reivindicaciones :

1. Un aislado anti-FXI y / o anticuerpo anti-FXIa o fragmento del mismo que se une dentro del dominio catalítico de FXI y / o FXIa.

5 2. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une a uno o más epítomos de anti-FXI y / o FXIa, en el que el epítomo comprende dos o más residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435 , Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Lys527, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

10 3. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítomo comprende cuatro o más residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Lys527, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

15 4. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítomo comprende seis o más residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Lys527, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604..

20 5. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítomo comprende ocho o más residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Lys527, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

25 6. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítomo comprende los residuos de Pro410, Arg413, Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Lys527, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

30 7. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítomo comprende residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Lys527 y uno o más residuos de aminoácidos de Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473,

Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604..

8. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítipo comprende residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Lys527 y cuatro o más residuos de aminoácidos de Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 2, en el que el epítipo comprende residuos de aminoácidos de Pro410, Arg413, Lys527 y seis o más residuos de aminoácidos de Leu415, Cys416, His431, Cys432, Tyr434, Gly435, Glu437, Tyr472, Lys473, Met474, Ala475, Glu476, Tyr521, Arg522, Lys523, Leu524, Arg525, Asp526, Arg548, His552, Ser575, Ser594, Trp595, Gly596, Glu597, Arg602, Glu603 y Arg604.

10. Un aislado anti-FXI y / o anti-FXIa anticuerpo o fragmento del mismo que se une dentro del dominio catalítico de FXI y / o FXIa, en el que dicho anticuerpo o fragmento de FXI y / o FXIa bloquea la unión a uno o más Factores IX, Xlla y trombina.

11. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 10, en el que dicho anticuerpo o fragmento le impide a FXI y / o FXIa la unión a uno o más Factores IX, Xlla, o trombina, y otros componentes de la vía de coagulación.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento bloquea uno o más FIX, FXI y FXIa de unirse a los receptores de plaquetas.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento impide la activación de las rutas de coagulaciones intrínsecas o comunes.

14. Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une a un FXI humano y / o proteína FXIa con una K_D de menos de o igual a 34 nM, como se mide por ensayo BIACORE™, o menor que o igual a 4 pM, tal como se mide mediante el ensayo de equilibrio de titulación solución (SET).

15. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento comprende al menos una región determinante de complementariedad que tiene al menos 90% de identidad con al menos una de las CDR enumeradas en la Tabla 1.

16. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento comprende una CDR1, CDR2, y CDR3 de la Tabla 1.

17. Una variante aislada del anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento comprende una CDR1, CDR2, y CDR3 de la Tabla 1, y en el que la variante tiene al menos de uno a cuatro cambios de aminoácidos en una de CDR1, CDR2 o CDR3.

5 18. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una cadena pesada CDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 y 25.

10 20. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y 29 o una secuencia de aminoácidos con 90% de identidad de la misma; y una VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19 y 39 o una secuencia de aminoácidos con 90% de identidad de la misma.

15 21. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y 29 o una secuencia de aminoácidos con 95% de identidad de la misma; y una VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19 y 39 o una secuencia de aminoácidos con 95% de identidad de la misma.

20 22. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y 29 o una secuencia de aminoácidos con 97% de identidad de la misma; y una VL seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19 y 39 o una secuencia de aminoácidos con 97% de identidad de la misma.

25 23. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una secuencia de cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 9 y 29.

 24. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una secuencia de cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 19 y 39.

30 25. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una cadena pesada variable seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 9 y 29; y la secuencia de cadena ligera variable seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19 y 39.

26. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo o fragmento que comprende una cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 9 y una secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 19 y un anticuerpo o fragmento que comprende una cadena pesada variable de la SEQ ID NO: 29 y una secuencia de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 39.

27. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 46; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4; CDR3 seleccionada del grupo que consiste en 5; una región variable de cadena ligera CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14; y CDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15.

28. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3 y 23; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4 y 24; CDR3 seleccionada del grupo que consiste en 5 y 25; una región variable de cadena ligera CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 13 y 33; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14 y 34; y CDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 y 35.

29. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 y 26; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7 y 27; CDR3 seleccionada del grupo que consiste en 8 y 28; una región variable de cadena ligera CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16 y 36; CDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 17 y 37; y CDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 18 y 38.

30. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEC ID NO: 3; una región variable de cadena pesada CDR2 de la SEC ID NO: 4; una región variable de cadena pesada CDR3 de SEQ ID NO: 5; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEC ID NO: 13; una región variable de cadena ligera CDR2 de la SEC ID NO: 14; y una región variable de cadena ligera CDR3 de SEQ ID NO: 15.

31. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEC ID NO: 23; una

región variable de cadena pesada CDR2 de la SEC ID NO: 24; una región variable de cadena pesada CDR3 de SEQ ID NO: 25; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEC ID NO: 33; una región variable de cadena ligera CDR2 de la SEC ID NO: 34; y una región variable de cadena ligera CDR3 de SEQ ID NO: 35.

5 32. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEC ID NO: 6; una región variable de cadena pesada CDR2 de la SEC ID NO: 7; una región variable de cadena pesada CDR3 de SEQ ID NO: 8; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEC ID NO: 16; una región variable de cadena ligera CDR2 de la SEC ID NO: 17; y una región variable de
10 cadena ligera CDR3 de SEQ ID NO: 18.

 33. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEC ID NO: 26; una región variable de cadena pesada CDR2 de la SEC ID NO: 27; una región variable de cadena pesada CDR3 de SEQ ID NO: 28; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEC ID NO:
15 36; una región variable de cadena ligera CDR2 de la SEC ID NO: 37; y una región variable de cadena ligera CDR3 de SEQ ID NO: 38.

 34. Una composición farmacéutica que comprende una del mismo anticuerpo o fragmento de una de las reivindicaciones anteriores y un vehículo Farmacéuticamente aceptable.

20 35. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento se une al mismo epítipo que un anticuerpo aislado o fragmento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.

 36. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento compite por la unión a un FXI humano y / o proteína FXIa con un anticuerpo aislado
25 o fragmento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.

 37. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento se selecciona del grupo que consiste en NOV1090 y NOV1401.

 38. Un método de tratamiento de un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un sujeto aquejado de un trastorno tromboembólico de una cantidad eficaz de una
30 composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.

39. El método de la reivindicación 38, en el que el sujeto está afectado con una o más de accidente cerebrovascular isquémico asociado con la fibrilación auricular y la trombosis venosa profunda.

5 40. El método de la reivindicación 38, en el que el sujeto está afectado por el accidente cerebrovascular isquémico asociado con la fibrilación auricular.

41. Un método para tratar un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un sujeto aquejado de un trastorno tromboembólico de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en combinación con terapias de estatinas.

10 42. Un medicamento que comprende un anticuerpo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.

43. Un ácido nucleico que codifica para uno o más de los anticuerpos de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.

44. Un vector que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 43.

15 45. Una célula hospedera que comprende el vector de la reivindicación 44.

46. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento conduce tras la unión a la FXI activa (FXIa) dominio catalítico de FXIa cambiar su conformación a una conformación inactiva, en la que los bucles de 4 residuos N-terminal, 145, 188 y 220 se desplazan y / o desordenada en comparación con la conformación activa.

20 47. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento tras la unión a FXI impide el dominio catalítico FXI de asumir una conformación activa, en el que los bucles 145, 188 y 220 están clasificadas como en la estructura del dominio catalítico FXIa .

25 48. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento tras la unión a FXI impide el dominio catalítico FXI de asumir una conformación activa, en el que los bucles de 4 residuos N-terminal , 145, 188 y 220 están clasificadas como en la estructura del dominio catalítico FXIa.

30 49. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento tras la unión a FXI impide el dominio catalítico FXI de asumir una conformación activa mediante la inducción de cambios conformacionales en la estructura de zimógeno, más

que conduce a una conformación inhibido FXI estrechamente relacionada con la observado al enlazar con FXIa.

50. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento, tras la unión a FXI y / o FXIa y que forma un complejo anticuerpo: antígeno con el dominio catalítico de FXI y / o FXIa, provoca un desplazamiento y / o desorientación de los bucles 145, 188 y 220 en comparación con la estructura no complejada del dominio catalítico de Factor XI activa (FXIa).

51. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento, tras la unión a FXI y / o FXIa forma un complejo anticuerpo: antígeno con el dominio catalítico de FXI y / o FXIa, y provoca un desplazamiento y / o desorientación de los 4 residuos N-terminales y los bucles 145, 188 y 220 en comparación con la estructura no complejada del dominio catalítico de Factor XI activa (FXIa).

52. El anticuerpo aislado o fragmento de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento se une a FXI activa (FXIa) y hace que el dominio catalítico de FXI (FXIa) cambie su conformación a una conformación inactiva, en la que los bucles 145, 188 y 220 son desplazado y/o desorientado en comparación con la conformación activa.