

## **REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este que se une específicamente al factor XII (FXII), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR), donde el HCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 4 y 24, la HCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 6 y 26, y la HCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 8 y 28, donde la LCDR1 tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 12 y 32, la LCDR2 tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14, y la LCDR3 tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 16 y 34.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la reivindicación 1, donde:

- (a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 4;
- (b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 6;
- (c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 8;
- (d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 12;
- (e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 14;

y

- (f) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 16; o

donde:

- (a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 24;
- (b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 26;
- (c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 28;
- (d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32;
- (e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 14; y
- (f) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 34.

3. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

la región variable de cadena pesada comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 10; o

la región variable de cadena pesada comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 30.

4. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde:

la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10; o

la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

5. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la cadena pesada comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 18, y la cadena ligera comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 20;

la cadena pesada comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 36, y la cadena ligera comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 38; o

la cadena pesada comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 40, y la cadena ligera comprende una secuencia que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 20.

6. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 18, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 20; o

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 36, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 38.

7. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 40, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 20.

8. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este que se al FXII/FXIIa humano, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que se incluyen dentro de una HCVR y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que se incluyen dentro de una LCVR:

(a) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 2; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 10; o

(b) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 22; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 30.

9. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de la reivindicación 8,

(a) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 2; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 10; o

(b) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 22; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 30.

10. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 8 o la reivindicación 9,

(a) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 12 sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 2; donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 12 sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 10; o

(b) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 12 sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 22; donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que tiene no más de 12 sustituciones de aminoácidos en la SEQ ID NO: 30.

11. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades 8-10,

(a) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10; o

(b) donde la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 30.

12. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las

modalidades 8-11, donde:

- (a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 4;
- (b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 6;
- (c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 8;
- (d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 12;
- (e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 14;

y

- (f) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 16; o

donde:

- (a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 24;
- (b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 26;
- (c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 28;
- (d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32;
- (e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 14;

y

- (f) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 34.

13. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones 8-12, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 18, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 20; o

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 36, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 38.

14. El anticuerpo o parte de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones 8-12, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la de cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 40, y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 20.

15. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este que se une al factor XII (FXII), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de

cadena pesada (HCVR) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR), donde

(a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos G-F-T-F-S-S-Y-A (SEQ ID NO: 4);

(b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácido I-G-G-S-G-G-N-T (SEQ ID NO: 6);

(c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos A-S-F-I-P-A-A-I-R-G-G-D-W-I-D-P (SEQ ID NO: 8);

(d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos Q-G-I-R-N-Y (SEQ ID NO: 12);

(e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos A-A-S (SEQ ID NO: 14); y

(f) la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos Q-Y-Y-N-S-A-P-L-T (SEQ ID NO: 16).

16. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este que se une al factor XII (FXII), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR), donde

(a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos G-D-S-V-S-S-N-S-A-A (SEQ ID NO: 24);

(b) la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos T-Y-Y-R-S-K-W-Y-N (SEQ ID NO: 26);

(c) la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos A-R-E-V-S-G-R-Y-N-W-F-D-S (SEQ ID NO: 28);

(d) la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos Q-T-I-N-S-Y (SEQ ID NO: 32);

(e) la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos A-A-S (SEQ ID NO: 14); y

(f) la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos Q-Q-N-Y-R-T-F-T (SEQ ID NO: 34).

17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, o cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un dominio Fc que comprende una o más mutaciones que alteran la función de la región Fc.

18. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de la reivindicación 15, donde el dominio Fc comprende una mutación en la región C<sub>H</sub>2 o C<sub>H</sub>3 que aumenta la actividad de unión a FcγR.

19. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde el dominio Fc comprende al menos una mutación en uno o más aminoácidos que se seleccionan del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 248, 250, 252, 254, 256, 257, 307, 311, 376, 380, 428, 433 y 434.

20. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de la reivindicación 19, donde el dominio Fc comprende al menos una mutación en uno o más aminoácidos en las posiciones 252, 254 y 256.

21. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, donde la al menos una mutación en el dominio Fc comprende:

- posición de la mutación 252 a Y
- posición de la mutación 254 a T; y/o
- posición de la mutación 256 a E.

22. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades 17-21, donde la al menos una mutación en el dominio Fc aumenta la semivida del anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, en el plasma sanguíneo en comparación con un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, sin la mutación.

23. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de la reivindicación 22, donde la semivida aumenta al menos 1,2 veces, preferentemente al menos 1,5 veces, en comparación con un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este sin la mutación.

24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un patrón de glicosilación modificada, donde la modificación aumenta la función de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o altera la actividad de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico o anticuerpo multiespecífico, o un fragmento de unión a antígenos.

26. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de la reivindicación 25, donde el anticuerpo multiespecífico se une a diferentes epítomos de FXII o contiene dominios de unión a antígenos específicos para FXII y uno o más polipéptidos dirigidos adicionales.

27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, o cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más de las siguientes características:

- (a) es un anticuerpo monoclonal completamente humano;
- (b) se une al factor XII activado FXIIa, FXIIab);
- (c) se une a FXII con una constante de disociación (KD) de menos de 1,5 nM a 25 °C;
- (d) se une a FXII con una KD de menos de 17 nM a 37 °C;

- (e) se une a FXIIa con una KD de menos de 5 nM, preferentemente de menos de 0,9 nM, a 25 °C;
  - (f) se une a FXIIa con una KD de menos de 6,5 nM, preferentemente menos de 2,5 nM, a 37 °C;
  - (g) se une a FXIIab con una KD de menos de 5 nM, preferentemente de menos de 0,7 nM, a 25 °C;
  - (h) bloquea la generación de trombina mediante la vía intrínseca en una concentración de menos de 250 nM; y
  - (l) bloquea la generación de trombina mediante la vía intrínseca sin bloquea la generación de trombina mediante la vía extrínseca;
- o cualquier combinación de (a)-(l).

28. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico.

29. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este está química o biológicamente conjugado con un resto terapéutico.

30. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, de la reivindicación 29, donde el resto conjugado comprende un agente radioactivo, una citocina, un interferón, una diana o resto reportero, una enzima, un segundo anticuerpo diferente, un péptido o proteína o un agente terapéutico.

31. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este, que compite por la unión al factor XII con un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

32. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno de este, que se une al mismo epítipo que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

33. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une al factor XII/XIIa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador y diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

34. Una molécula de polinucleótidos aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una HCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

35. Una molécula de polinucleótidos aislada que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica una LCVR del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, como se establece en cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

36. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación

34, dicha secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 35 o ambas secuencias de polinucleótidos de la reivindicación 34 y la reivindicación 35.

37. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 36.

38. Un método para producir un anticuerpo anti-FXII/FXIIa o fragmento de unión a antígenos de este, que comprende hacer crecer la célula de la reivindicación 37 en condiciones que permiten la producción del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, y que recupera el anticuerpo o fragmento producido de esa forma.

39. El método de la reivindicación 38, que comprende además formular el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este como una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable.

40. Un método para prevenir la formación de un trombo o para tratar un sujeto en riesgo de formación de trombos, tal métodos comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades 1-32 a un sujeto que lo necesita.

41. El método de la reivindicación 40, donde el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección que se selecciona del grupo que consiste en trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis de dispositivos, tromboembolismo, angioedema hereditario, accidente cerebrovascular (o ictus), trombofilia, isquemia cardíaca, rotura de placa aterosclerótica, uso de prótesis valvulares mecánicas, uso de dispositivos médicos en contacto con la sangre, uso de circuitos extracorpóreos en contacto con la sangre, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Paget-Schroetter, trombosis de la vena renal, trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de la vena yugular, trombosis del seno cavernoso, trombosis de la arteria hepática, isquemia de extremidades e infarto de miocardio.

42. El método de las reivindicaciones 40 o 41, donde la composición farmacéutica se administra de forma profiláctica o terapéutica al sujeto que lo necesita.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-42, donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

44. El método de la reivindicación 43, donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un anticoagulante, un inhibidor de trombina directo, un fármaco trombolítico, un fármaco fibrinolítico, un fármaco antiplaquetario, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antihipertensivo, un segundo anticuerpo

anti-FXII, un fármaco hipolipemiante, la extracción mecánica de coágulos, la trombólisis guiada por catéter, medias de compresión y cirugía.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-44, donde la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-45, donde la composición farmacéutica se administra con una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del sujeto.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-46, donde la composición farmacéutica se administra con una o más dosis que comprenden entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg al sujeto.

48. El método de cualquiera de las modalidades 40-47, donde la composición farmacéutica se administra para más de una dosis, donde las dosis posteriores son aproximadamente las mismas o inferiores a la dosis inicial, donde la dosis posterior se separa en al menos 1 día a 3 días; al menos una semana, al menos 2 semanas; al menos 3 semanas; al menos 4 semanas; al menos 5 semanas; al menos 6 semanas; al menos 7 semanas; al menos 8 semanas; al menos 9 semanas; al menos 10 semanas; al menos 12 semanas; o al menos 14 semanas.

49. Un método para prevenir la formación de un trombo o para tratar un sujeto en riesgo de formación de trombos, tal método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las modalidades 1-32 antes, simultáneamente o después de uno o más agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesita.

50. El método de la reivindicación 49, donde el uno o más agente terapéuticos adicionales se seleccionan de un anticoagulante, un inhibidor de trombina, un fármaco trombolítico, un fármaco antiagregante plaquetario, un antihipertensivo, un agente inmunosupresor, un agente fibrinolítico, un agente hipolipemiante, un fármaco antiinflamatorio, un segundo anticuerpo anti-FXII, extracción mecánica de coágulos, trombólisis guiada por catéter y cirugía.

51. Un método para diagnosticar o detectar una enfermedad o trastorno asociado a FXII, tal método comprende poner en contacto una muestra de un sujeto con uno o más anticuerpos o fragmento de unión a antígenos de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este se etiqueta de forma detectable.