

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al Factor FXII (FXII) humano y/o FXII (FXIIa) activado, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de la cadena pesada (HCVR) y una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que se incluyen dentro de una región variable de la cadena ligera (LCVR):

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

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

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

(i) la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 2 y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 10, y donde:

(a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como 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 como 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 AAS;

y

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

donde:

(ii) la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 22; y donde la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 30, y donde

- (a) la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos como 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 como 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 AAS;

y

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

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de este, de las reivindicaciones 1-2, que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), donde:

la cadena pesada comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 18, o SED ID NO: 40 y la cadena ligera comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 20; o

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

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende un dominio Fc en donde el dominio Fc comprende al menos una mutación que altera la función de la región Fc, opcionalmente donde

el dominio Fc comprende al menos una mutación en una región CH2 o CH3 que aumenta la actividad de unión de FcγR; y/o

el dominio Fc comprende al menos una mutación que aumenta la semivida del anticuerpo, o del fragmento de unión al antígeno de este, en plasma sanguíneo en comparación con un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, sin la mutación,

además, opcionalmente, en donde

el dominio Fc comprende al menos una mutación en uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 248, 250, 252, 254, 256, 257, 307, 311, 376, 380, 428, 433 y 434; o

el dominio Fc comprende al menos una mutación seleccionada del grupo que consiste en mutar la posición 252 a Y, mutar la posición 254 a T, mutar la posición 256 a E y combinaciones de estas.

4. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, es un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión al antígeno de este, un anticuerpo biespecífico o un fragmento de unión al antígeno de este, o un anticuerpo multiespecífico, o un fragmento de unión al antígeno de este, opcionalmente donde

el anticuerpo multiespecífico, o un fragmento de unión al antígeno de este, se une a diferentes epítomos de FXII y/o FXIIa; o

el anticuerpo multiespecífico, o un fragmento de unión al antígeno de este, contiene dominios de unión al antígeno específicos para FXII, FXIIa y uno o más polipéptidos diana adicionales.

5. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 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

(i) bloquea la generación de trombina mediante la vía intrínseca sin bloquea la generación de trombina mediante la vía extrínseca;

(j) es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico; y

(k) comprende un patrón de glicosilación modificado, en donde la modificación aumenta la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o altera la actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); o cualquier combinación de (a)-(k).

6. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de

este está química o biológicamente conjugado con un resto terapéutico, opcionalmente en donde el resto terapéutico comprende un agente radiactivo, una citocina, un interferón, un resto diana o reportero, una enzima, un segundo anticuerpo diferente, un péptido o una proteína y un agente terapéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador o diluyente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

8. Una molécula de polinucleótidos aislada que comprende
una secuencia de polinucleótidos que codifica una HCVR de la reivindicación 1;
una secuencia de polinucleótidos que codifica una LCVR de la reivindicación 1;
o
una secuencia de polinucleótidos que codifica una HCVR y una LCVR de la reivindicación 1.

9. Un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 8.

10. Una célula que expresa el vector de la reivindicación 9.

11. Uso de una composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la fabricación de un medicamento para prevenir la formación de un trombo en un sujeto o para tratar un sujeto en riesgo de formación de trombos opcionalmente en donde el sujeto tiene una enfermedad, un trastorno o una condición seleccionada del grupo que consiste en trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis de dispositivo, tromboembolia, angioedema hereditario, accidente cerebrovascular, trombofilia, isquemia cardíaca, ruptura 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, tromboembolia venosa, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Paget-Schroetter, trombosis de la vena renal, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena yugular, trombosis del seno cavernoso, trombosis de la arteria hepática, isquemia de las extremidades e infarto de miocardio.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende el uso de uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales 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 hipolipemiente, un fármaco para reducir el colesterol, un agente inmunosupresor la extracción mecánica de coágulos, la trombólisis guiada por catéter, medias de compresión y cirugía.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, donde la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular,

la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del sujeto;

la composición farmacéutica se administra en una o más dosis que comprenden entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 600 mg; y/o

la composición farmacéutica se administra en más de una dosis, donde las dosis posteriores son aproximadamente iguales o menores que la dosis inicial, y donde las dosis posteriores están separadas por 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.

14. Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para diagnosticar o detectar una enfermedad o trastorno asociado a FXII en un sujeto, el uso comprende poner en contacto una muestra del sujeto con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se etiqueta de forma detectable.