República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020013679-4 A2

(22) Data do Depósito: 04/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: ANTICORPOS DE FATOR ANTITECIDUAL, CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO E MÉTODOS RELACIONADOS

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; C07K 16/36.

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2018 US 62/713,797; 02/08/2018 US 62/713,804; 04/01/2018 US 62/613,545; 04/01/2018 US 62/613,564; 22/03/2018 US 62/646,788.

(71) Depositante(es): ICONIC THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): JAN-WILLEM THEUNISSEN; ANDREW D. AVERY II; ALLEN G. CAI; ANTHONY BYRON COOPER; THI-SAU MIGONE.

(86) Pedido PCT: PCT US2019012427 de 04/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/136309 de 11/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 03/07/2020

(57) Resumo: Trata-se de anticorpos que se ligam especificamente ao fato tecidual humano (TF), conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) anti-TF e composições compreendendo os anticorpos ou ADCs. São fornecidos também, no presente documento, métodos para produzir e usar os anticorpos ou ADCs, tais como métodos terapêuticos e de diagnóstico.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo humano isolado que se liga ao domínio extracelular do Fator Tecidual humano (TF), **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FVIIa humano.

2. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 0, **caracterizado** pelo fato de que

(1) o anticorpo isolado não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA) em comparação com um anticorpo de referência compreendendo uma sequência V_H da SEQ ID NO:821 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:822, e em que

(2) a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

3. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 0 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

4. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-

CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

5. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

6. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 0, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo isolado não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA) em comparação com um anticorpo de referência compreendendo uma sequência V_H da SEQ ID NO:821 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:822.

7. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 0, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA).

8. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo.

9. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo.

10. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo.

11. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina

(TGA).

12. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo.

13. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo.

14. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo.

15. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano.

16. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa.

17. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa humano.

18. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

19. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a

geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

20. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

21. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa.

22. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

23. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N.

24. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

25. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N.

26. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

27. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e

197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

28. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

29. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

30. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

31. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das

reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

32. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

33. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

34. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos

159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

35. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

36. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

37. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da

sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF

humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas

38. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

em que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N.

39. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ

ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

40. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N;

em que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N; e

em que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

41. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo.

42. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de camundongo.

43. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de coelho.

44. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de porco.

45. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV).

46. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA); e

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

47. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

48. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA); e

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

49. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

50. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

51. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

52. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme

determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

53. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

54. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) se liga ao TF de cinomolgo;

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(d) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

55. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da

sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

56. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) se liga ao TF de cinomolgo;

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(d) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

57. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 56, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

58. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(c) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto

de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(d) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(e) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(f) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(g) se liga ao TF de cinomolgo;

(h) se liga ao TF de camundongo; e

(i) se liga ao TF de coelho.

59. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(c) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(d) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(f) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(g) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(h) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(i) se liga ao TF de cinomolgo;

(j) se liga ao TF de camundongo; e

(k) se liga ao TF de coelho.

60. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico

IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo; e

(o) se liga ao TF de coelho.

61. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(c) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(d) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(e) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(f) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(g) se liga ao TF de cinomolgo;

(h) se liga ao TF de camundongo;

(i) se liga ao TF de coelho;

(j) se liga ao TF de porco;

e (k) reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV).

62. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(c) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(d) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(f) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(g) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(h) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(i) se liga ao TF de cinomolgo;

(j) se liga ao TF de camundongo;

(k) se liga ao TF de coelho;

(l) se liga ao TF de porco;

e (m) reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV).

63. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

(p) se liga ao TF de porco;

e (q) reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV).

64. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

(p) se liga ao TF de porco;

(q) reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV);

(r) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(s) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(t) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(u) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(v) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF

de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(w) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(x) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(y) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(z) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular

de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(aa) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(bb) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(cc) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

65. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo

ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

(p) se liga ao TF de porco;

(q) reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suíno (CNV);

(r) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação K149N da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio

extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(s) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação K68N da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(t) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo as mutações N171H e T197K da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(u) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(v) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de

fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(w) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(x) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(y) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(z) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de

intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(aa) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(bb) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(cc) em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

66. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado

43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

67. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 64, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

68. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 64, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

69. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 25A, pelo anticorpo designado 25A3, pelo anticorpo designado 25A5, pelo anticorpo designado 25A5-T, pelo anticorpo designado 25G, pelo anticorpo designado 25G1, pelo anticorpo designado 25G9, pelo anticorpo designado 43B, pelo anticorpo designado 43B1, pelo anticorpo designado 43B7, pelo anticorpo designado 43D, pelo anticorpo designado 43D7, pelo anticorpo designado 43D8, pelo anticorpo designado 43E, ou pelo anticorpo designado 43Ea.

70. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 25A, pelo anticorpo designado 25A3, pelo anticorpo designado 25A5, pelo anticorpo designado 25A5-T, pelo anticorpo designado 25G, pelo anticorpo designado 25G1, ou pelo anticorpo designado 25G9.

71. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 43B, pelo anticorpo designado 43B1, pelo anticorpo designado 43B7, pelo anticorpo designado 43D, pelo anticorpo designado

43D7, pelo anticorpo designado 43D8, pelo anticorpo designado 43E, ou pelo anticorpo designado 43Ea.

72. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

73. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72, **caracterizado** pelo fato de que as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT.

74. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

75. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

76. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A.

77. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A3.

78. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5.

79. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5-T.

80. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G.

81. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G1.

82. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G9.

83. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B.

84. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B1.

85. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B7.

86. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D.

87. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D7.

88. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D8.

89. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43E.

90. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43Ea.

91. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:113 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:114.

92. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:151 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:152.

93. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:189 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:190.

94. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:836 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:837.

95. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:227 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:228.

96. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:265 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:266.

97. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:303 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:304.

98. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:455 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:456.

99. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:493 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:494.

100. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:531 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:532.

101. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:569 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:570.

102. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:607 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:608.

103. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:645 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:646.

104. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:683 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:684.

105. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:721 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:722.

106. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

107. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

108. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

109. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802.

110. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:763 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:764.

111. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:868 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:869.

112. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma

sequência V_H da SEQ ID NO:870 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:871.

113. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 73, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:769 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:770.

114. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

115. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 114, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

116. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 114, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

117. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

118. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 117, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado

25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

119. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 117, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

120. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

121. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 120, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é humano, humanizado ou quimérico.

122. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 120 ou 121, **caracterizado** pelo fato de que as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT.

123. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

124. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A.

125. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A3.

126. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5.

127. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5-T.

128. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G.

129. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G1.

130. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G9.

131. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

132. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs

de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B.

133. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B1.

134. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B7.

135. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D.

136. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D7.

137. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D8.

138. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43E.

139. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43Ea.

140. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:113 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:114.

141. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120

a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:151 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:152.

142. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:189 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:190.

143. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:836 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:837.

144. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:227 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:228.

145. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:265 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:266.

146. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:303 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:304.

147. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:455 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:456.

148. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:493 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:494.

149. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:531 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:532.

150. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:569 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:570.

151. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:607 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:608.

152. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:645 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:646.

153. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:683 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:684.

154. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:721 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:722.

155. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

156. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

157. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3

compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

158. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802.

159. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:763 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:764.

160. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:868 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:869.

161. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:870 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:871.

162. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 122, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:769 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:770.

163. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 162, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

164. Anticorpo isolado, de acordo com a reivindicação 163, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o

anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

165. Anticorpo isolado, de acordo com a reivindicação 163, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

166. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 120 a 163, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

167. Anticorpo isolado, de acordo com a reivindicação 166, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

168. Anticorpo isolado, de acordo com a reivindicação 166, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

169. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compete pela ligação ao TF humano com: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

170. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 169, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é humano, humanizado ou quimérico.

171. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 169 ou 170,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa.

172. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 171, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo.

173. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

174. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

175. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo

isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

176. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

177. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

178. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 172, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos

de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

179. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 178, **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, o anticorpo designado 43Ea, ou o anticorpo designado 54E.

180. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179, **caracterizado** pelo fato de que as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT.

181. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 1F.

182. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de

cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 1G.

183. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 29D.

184. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 29E.

185. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 39A.

186. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 179 ou 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 54E.

187. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:37 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:38.

188. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:75 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:76.

189. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:341 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:342.

190. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:379 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:380.

191. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:417 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:418.

192. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:759 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:760.

193. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169

a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:773; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:774; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:775; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:776; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:777; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:778.

194. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:785; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:786; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:787; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:788; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:789; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:790.

195. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:791; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:792; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:793; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:794; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:795; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:796.

196. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:803; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:804; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:805; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:806; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:807; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:808.

197. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169

a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:761 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:762.

198. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:765 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:766.

199. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:767 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:768.

200. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 180, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:771 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:772.

201. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 200, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

202. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 169 a 201, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

203. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:773; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:774; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:775; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:776; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:777; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:778.

204. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-

CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

205. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:785; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:786; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:787; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:788; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:789; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:790.

206. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:791; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:792; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:793; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:794; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:795; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:796.

207. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802.

208. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:803; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:804; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:805; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:806; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:807; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:808.

209. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-

CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

210. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

211. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF humano com uma KD menor ou igual a 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0,5 nM ou 0,1 nM, conforme medido por um equipamento Octet QK384 ou ensaio Biacore.

212. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo monoclonal.

213. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é multiespecífico.

214. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é um Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, (scFv)2, molécula de anticorpo de cadeia única, anticorpo de domínio variável duplo, anticorpo de domínio variável único, anticorpo linear ou anticorpo de domínio V.

215. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende um arcabouço, opcionalmente em que o arcabouço é Fc, opcionalmente Fc humano.

216. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 215, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada de uma classe selecionada dentre IgG, IgA, IgD, IgE e IgM.

217. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 216, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada

da classe IgG e uma subclasse selecionada dentre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

218. Anticorpo isolado, de acordo com reivindicação 217, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada de IgG1.

219. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 218, **caracterizado** pelo fato de que o Fc compreende uma ou mais modificações, em que a uma ou mais modificações resultam em meia-vida aumentada, citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC), fagocitose celular dependente do anticorpo (ADCP), citotoxicidade dependente do complemento aumentada (CDC), ou função efetora diminuída, em comparação com o Fc sem a uma ou mais modificações.

220. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima.

221. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que se liga ao epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima.

222. Polinucleotídeo isolado ou conjunto de polinucleotídeos **caracterizado** pelo fato de que codifica o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, uma V_H do mesmo, uma V_L do mesmo, uma cadeia leve do mesmo, uma cadeia pesada do mesmo, ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo.

223. Vetor ou conjunto de vetores **caracterizado** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo ou conjunto de polinucleotídeos, de acordo com a reivindicação 222.

224. Célula hospedeira **caracterizada** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo ou conjunto de polinucleotídeos, de acordo com a reivindicação 222, ou o vetor ou conjunto de vetores, de acordo com a reivindicação 223.

225. Método para produzir um anticorpo **caracterizado** pelo fato de que compreende expressar o anticorpo com a célula hospedeira, de acordo com a reivindicação 224, e isolar o anticorpo expresso.

226. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende

o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 221, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

227. Método para tratar ou prevenir uma doença ou afecção num indivíduo que necessite do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz do anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 221, ou da composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 226.

228. Método, de acordo com a reivindicação 227, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção é câncer.

229. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

230. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de ovário.

231. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer gástrico.

232. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de esôfago.

233. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

234. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

235. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pâncreas.

236. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-).

237. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é glioblastoma.

238. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão.

239. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de

que o câncer é câncer de bexiga.

240. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é melanoma.

241. Método, de acordo com a reivindicação 228, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de rim.

242. Método, de acordo com a reivindicação 227, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolve neovascularização.

243. Método, de acordo com a reivindicação 242, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolvendo neovascularização é degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética ou câncer.

244. Método, de acordo com a reivindicação 227, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolve inflamação vascular.

245. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 227 a 244, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais ao indivíduo.

246. Método, de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é formulado na mesma composição farmacêutica que o anticorpo.

247. Método, de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é formulado numa composição farmacêutica diferente do anticorpo.

248. Método, de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado antes de administrar o anticorpo.

249. Método, de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado após administrar o anticorpo.

250. Método, de acordo com a reivindicação 245, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado simultaneamente com o anticorpo.

251. Método para detectar TF num indivíduo que tem ou com suspeita de ter uma doença ou afecção, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende: (a) receber uma amostra do indivíduo; e (b) detectar a presença ou o nível de TF na amostra colocando-se a amostra em contato com o anticorpo, de

acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 221.

252. Método, de acordo com a reivindicação 251, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção é câncer.

253. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

254. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de ovário.

255. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer gástrico.

256. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de esôfago.

257. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

258. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

259. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pâncreas.

260. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-).

261. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é glioblastoma.

262. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão.

263. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

264. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é melanoma.

265. Método, de acordo com a reivindicação 252, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de rim.

266. Método, de acordo com a reivindicação 251, **caracterizado** pelo fato de

que a doença ou afecção envolve neovascularização.

267. Método, de acordo com a reivindicação 266, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolvendo neovascularização é degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética ou câncer.

268. Método, de acordo com a reivindicação 251, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolve inflamação vascular.

269. Método para detectar TF num indivíduo que tem ou com suspeita de ter uma doença ou afecção, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende: (a) administrar ao indivíduo o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 221; e (b) detectar a presença ou o nível de TF no indivíduo.

270. Método, de acordo com a reivindicação 269, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção é câncer.

271. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

272. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de ovário.

273. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer gástrico.

274. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de esôfago.

275. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

276. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

277. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pâncreas.

278. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-).

279. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é glioblastoma.

280. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão.

281. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

282. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é melanoma.

283. Método, de acordo com a reivindicação 270, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de rim.

284. Método, de acordo com a reivindicação 269, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolve neovascularização.

285. Método, de acordo com a reivindicação 284, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolvendo neovascularização é degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética ou câncer.

286. Método, de acordo com a reivindicação 269, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção envolve inflamação vascular.

287. Kit **caracterizado** pelo fato de que compreende o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 0 a 221, ou a composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 226, e instruções para uso.

288. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo se liga ao domínio extracelular do Fator Tecidual humano (TF) num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FVIIa humano.

289. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 288, **caracterizado** pelo fato de que

(1) o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA) em comparação com um anticorpo de referência compreendendo uma sequência V_H da SEQ ID NO:821 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:822, e em que

(2) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência

mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

290. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 288 ou 289, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

291. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 290, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

292. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 290, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

293. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 288, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA) em comparação com um anticorpo de referência compreendendo uma sequência V_H

da SEQ ID NO:821 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:822.

294. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 288, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA).

295. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 294, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo.

296. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 294 ou 295, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo.

297. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 294 a 296, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo.

298. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 297, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA).

299. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 298, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo.

300. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 298 ou 299, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo.

301. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 298 a 300, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo.

302. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 301, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF

humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano.

303. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 302, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa.

304. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 303, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa humano.

305. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 304, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

306. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 305, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

307. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 306, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina

(Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa.

308. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 307, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa.

309. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 308, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

310. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 309, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N.

311. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 310, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação

no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

312. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 311, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N.

313. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 312, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

314. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 313, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

315. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 314, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

316. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 315, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por

resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

317. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 316, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

318. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 317, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

319. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 318, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID

NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

320. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 319, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

321. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 320, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

322. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 321, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de

células vivas.

323. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 322, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

324. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 323, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

325. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 324, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

em que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N.

326. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 325, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, e

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de

células vivas.

327. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 326, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N;

em que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N; e

em que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

328. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 327, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo.

329. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 328, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de camundongo.

330. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 329, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de coelho.

331. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 330, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de porco.

332. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 331, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA); e

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

333. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 332, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e

197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

334. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 333, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA); e

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

335. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 334, **caracterizado** pelo fato de que as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

336. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 335, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

337. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 336, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da

sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

338. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 337, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

339. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 338, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

340. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 339, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) se liga ao TF de cinomolgo;

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o

domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(d) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

341. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 340, **caracterizado** pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

342. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 341, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) se liga ao TF de cinomolgo;

(c) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(d) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

343. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 342,

caracterizado pelo fato de que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N; e

as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K.

344. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 343, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(c) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(d) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(e) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(f) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(g) se liga ao TF de cinomolgo;

(h) se liga ao TF de camundongo; e

(i) se liga ao TF de coelho.

345. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 344, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(c) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(d) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(f) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(g) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(h) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(i) se liga ao TF de cinomolgo;

(j) se liga ao TF de camundongo; e

(k) se liga ao TF de coelho.

346. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 345, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo; e

(o) se liga ao TF de coelho.

347. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 346, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(c) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(d) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(e) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(f) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(g) se liga ao TF de cinomolgo;

(h) se liga ao TF de camundongo;

(i) se liga ao TF de coelho;

e (j) se liga ao TF de porco.

348. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 347, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(c) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(d) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(f) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(g) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(h) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(i) se liga ao TF de cinomolgo;

(j) se liga ao TF de camundongo;

(k) se liga ao TF de coelho;

e (l) se liga ao TF de porco.

349. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 348, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

e (p) se liga ao TF de porco.

350. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 349, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

(p) se liga ao TF de porco;

(q) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(r) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(s) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(t) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(u) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF

humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(v) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(w) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(x) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(y) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF

humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(z) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(aa) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(bb) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

351. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 288 a 350, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(b) não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(c) não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(d) não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(e) permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA);

(f) mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo;

(g) mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo;

(h) preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

(i) se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano;

(j) não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa;

(k) não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa;

(l) inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa;

(m) se liga ao TF de cinomolgo;

(n) se liga ao TF de camundongo;

(o) se liga ao TF de coelho;

(p) se liga ao TF de porco;

(q) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação K149N da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do

TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(r) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação K68N da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(s) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo as mutações N171H e T197K da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(t) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 1-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 1-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(u) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 39-77 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 38-76 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(v) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF

humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(w) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 146-158 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 151-163 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(x) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-219 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-224 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(y) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 159-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

(z) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF

humano com os resíduos de aminoácidos 159-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 164-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas;

aa) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 172-179 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e

(bb) em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

352. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 351, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

353. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 352,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

354. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 352, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

355. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 354, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 25A, pelo anticorpo designado 25A3, pelo anticorpo designado 25A5, pelo anticorpo designado 25A5-T, pelo anticorpo designado 25G, pelo anticorpo designado 25G1, pelo anticorpo designado 25G9, pelo anticorpo designado 43B, pelo anticorpo designado 43B1, pelo anticorpo designado 43B7, pelo anticorpo designado 43D, pelo anticorpo designado 43D7, pelo anticorpo designado 43D8, pelo anticorpo designado 43E, ou pelo anticorpo designado 43Ea.

356. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 355, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 25A, pelo anticorpo designado 25A3, pelo anticorpo designado 25A5, pelo anticorpo designado 25A5-T, pelo anticorpo designado 25G, pelo anticorpo designado 25G1, ou pelo anticorpo designado 25G9.

357. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 355, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo designado 43B, pelo anticorpo designado 43B1, pelo anticorpo designado 43B7, pelo anticorpo designado 43D, pelo anticorpo designado 43D7, pelo anticorpo designado 43D8, pelo anticorpo designado 43E, ou pelo anticorpo designado 43Ea.

358. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 288 a 357, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

359. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358, **caracterizado** pelo fato de que as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT.

360. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

361. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

362. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A.

363. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado

25A3.

364. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5.

365. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25A5-T.

366. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G.

367. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G1.

368. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 25G9.

369. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B.

370. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B1.

371. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43B7.

372. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D.

373. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D7.

374. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43D8.

375. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43E.

376. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 358 ou 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 43Ea.

377. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:113 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:114.

378. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:151 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:152.

379. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:189 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:190.

380. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:836 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:837.

381. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:227 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:228.

382. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:265 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:266.

383. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:303 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:304.

384. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:455 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:456.

385. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:493 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:494.

386. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:531 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:532.

387. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:569 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:570.

388. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:607 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:608.

389. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:645 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:646.

390. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:683 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:684.

391. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:721 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:722.

392. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

393. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

394. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

395. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802.

396. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:763 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:764.

397. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:868 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:869.

398. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:870 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:871.

399. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 359, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:769 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:770.

400. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 399, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

401. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 400, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

402. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 400, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

403. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 402, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em:

o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

404. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 403, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, ou o anticorpo designado 25G9.

405. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 403, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea.

406. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 405, **caracterizado** pelo fato de que a presença de FVIIa não interfere na atividade do conjugado anticorpo-fármaco em comparação com a ausência de FVIIa.

407. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 406, **caracterizado** pelo fato de que a presença de FVIIa mantém a atividade do conjugado anticorpo-fármaco em comparação com a ausência de FVIIa.

408. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

409. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408,

caracterizado pelo fato de que o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa.

410. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 409, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo.

411. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

412. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

413. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

414. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou

410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

415. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

416. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 408 ou 410, **caracterizado** pelo fato de que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano

com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

417. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 416, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve dentre: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, o anticorpo designado 43Ea, ou o anticorpo designado 54E.

418. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417, **caracterizado** pelo fato de que as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT.

419. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 1F.

420. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 1G.

421. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou

418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 29D.

422. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 29E.

423. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 39A.

424. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 417 ou 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 54E.

425. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:37 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:38.

426. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:75 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:76.

427. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:341 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:342.

428. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:379 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:380.

429. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:417 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:418.

430. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:759 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:760.

431. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende:

uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:773; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:774; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:775; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:776; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:777; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:778.

432. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:785; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:786; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:787; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:788; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:789; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:790.

433. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:791; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:792; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:793; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:794; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:795; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:796.

434. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:803; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:804; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:805; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:806; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:807; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:808.

435. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende

uma sequência V_H da SEQ ID NO:761 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:762.

436. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:765 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:766.

437. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:767 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:768.

438. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 418, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:771 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:772.

439. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 438, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

440. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 408 a 439, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo consiste em: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E.

441. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:773; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:774; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:775; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:776; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:777; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:778.

442. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente

citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784.

443. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:785; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:786; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:787; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:788; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:789; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:790.

444. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:791; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:792; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:793; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:794; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:795; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:796.

445. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo

a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802.

446. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:803; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:804; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:805; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:806; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:807; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:808.

447. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877.

448. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a

sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

449. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 448, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é humano, humanizado ou quimérico.

450. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 449, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF humano com uma KD menor ou igual a 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0,5 nM ou 0,1 nM, conforme medido por um equipamento Octet QK384 ou ensaio Biacore.

451. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 449, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo monoclonal.

452. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 451, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é multiespecífico.

453. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 452, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo é um Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, (scFv)2, molécula de anticorpo de cadeia única, anticorpo de domínio variável duplo, anticorpo de domínio variável único, anticorpo linear ou anticorpo de domínio V.

454. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 453, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende um arcabouço, opcionalmente em que o arcabouço é Fc, opcionalmente Fc humano.

455. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 454, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada de uma classe selecionada dentre IgG, IgA, IgD, IgE e IgM.

456. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 455, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada da classe IgG e uma subclasse selecionada dentre IgG1, IgG2, IgG3

e IgG4.

457. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 456, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada de IgG1.

458. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 454 a 457, **caracterizado** pelo fato de que o Fc compreende uma ou mais modificações, em que a uma ou mais modificações resultam na meia-vida aumentada, citotoxicidade celular dependente do anticorpo aumentada (ADCC), fagocitose celular dependente do anticorpo (ADCP), citotoxicidade dependente do complemento aumentada (CDC), ou função efetora diminuída, em comparação com o Fc sem a uma ou mais modificações.

459. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 458.

460. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo se liga ao epítopo de TF humano ligado pelo anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 459.

461. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 460, **caracterizado** pelo fato de que o agente citotóxico compreende um agente antiangiogênico, um agente pró-apoptótico, um agente antimitótico, um agente antiquinase, um agente alquilante, um hormônio, um agonista de hormônio, um antagonista de hormônio, uma quimiocina, um fármaco, um pró-fármaco, uma toxina, uma enzima, um antimetabólito, um antibiótico, um alcaloide ou um isótopo radioativo.

462. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 461, **caracterizado** pelo fato de que o agente citotóxico compreende pelo menos um dentre: caliqueamicinas, camptotecina, carboplatina, irinotecano, SN-38, carboplatina, camptotecano, ciclofosfamida, citarabina,

dacarbazina, docetaxel, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina, etoposídeo, idarrubicina, topotecano, alcaloide da vinca, maitansinoide, análogo de maitansinoide, pirrolobenzodiazepina, taxoide, duocarmicina, dolastatina e auristatina.

463. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 462, **caracterizado** pelo fato de que o ligante compreende um ligante lábil, um ligante lábil a ácido, um ligante fotolábil, um ligante carregado, um ligante contendo dissulfeto, um ligante sensível à peptidase, um ligante de glicuronídeo, um ligante de dimetila, um ligante de tioéter ou um ligante hidrofílico.

464. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 463, **caracterizado** pelo fato de que o ligante é um ligante clivável.

465. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 463, **caracterizado** pelo fato de que o ligante é um ligante não clivável.

466. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende o conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 465, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

467. Método para tratar ou prevenir uma doença ou afecção num indivíduo que necessite do mesmo **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz do conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 465, ou da composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 466.

468. Método, de acordo com a reivindicação 467, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção é câncer.

469. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

470. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de ovário.

471. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer gástrico.

472. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de

que o câncer é câncer de esôfago.

473. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

474. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

475. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pâncreas.

476. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-).

477. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é glioblastoma.

478. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão.

479. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

480. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é melanoma.

481. Método, de acordo com a reivindicação 468, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de rim.

482. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 467 a 481, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais ao indivíduo.

483. Método, de acordo com a reivindicação 482, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é formulado na mesma composição farmacêutica que o conjugado anticorpo-fármaco.

484. Método, de acordo com a reivindicação 482, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é formulado numa composição farmacêutica diferente do conjugado anticorpo-fármaco.

485. Método, de acordo com a reivindicação 482, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado antes de administrar o conjugado

anticorpo-fármaco.

486. Método, de acordo com a reivindicação 482, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado após administrar o conjugado anticorpo-fármaco.

487. Método, de acordo com a reivindicação 482, **caracterizado** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é administrado simultaneamente com o conjugado anticorpo-fármaco.

488. Método para detectar TF num indivíduo que tem ou com suspeita de ter uma doença ou afecção, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende: (a) administrar ao indivíduo o conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 465; e (b) detectar a presença do nível de TF no indivíduo.

489. Método, de acordo com a reivindicação 488, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou afecção é câncer.

490. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

491. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de ovário.

492. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer gástrico.

493. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de esôfago.

494. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

495. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

496. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pâncreas.

497. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-).

498. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é glioblastoma.

499. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão.

500. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

501. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é melanoma.

502. Método, de acordo com a reivindicação 489, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de rim.

503. Kit **caracterizado** pelo fato de que compreende o conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer uma das reivindicações 288 a 465, ou a composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 466, e instruções para uso.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo humano isolado que se liga ao domínio extracelular do Fator Tecidual humano (TF), **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FVIIa humano.

2. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que

(1) o anticorpo isolado não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA) opcionalmente:

em comparação com um anticorpo de referência compreendendo uma sequência V_H da SEQ ID NO:821 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:822, ou

em que o anticorpo não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo,

em que o anticorpo não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, ou

em que o anticorpo não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo;

e opcionalmente em que

(2) a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

3. Anticorpo humano isolado, de acordo com a reivindicação 1 ou 0, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compreende:

uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID

NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784;

uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877; ou

uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883.

4. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que:

o anticorpo se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano; e/ou

o anticorpo não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa; e/ou

o anticorpo não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa humano; e/ou

o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa; e/ou

o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa; e/ou

o anticorpo não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), não reduz o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, não aumenta o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, não diminui o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, permite a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA), mantém o pico de trombina numa curva de geração de trombina (Pico IIa) em comparação com um controle de isotipo, mantém o tempo a partir do início do ensaio até o pico de trombina numa curva de geração de trombina (ttPeak) em comparação com um controle de isotipo, preserva o potencial de trombina endógena (ETP) conforme determinado pela área sob uma curva de geração de trombina em comparação com um controle de isotipo, se liga ao TF humano num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FX humano, não interfere na capacidade de o TF:FVIIa converter FX em FXa, e não compete pela ligação ao TF humano com FVIIa; e/ou

o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa; e/ou

a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 149, e/ou nos resíduos de aminoácidos 171 e 197, da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor

que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas, opcionalmente em que a mutação no resíduo de aminoácido 149 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K149N, e/ou as mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 são N171H e T197K; e/ou

a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF variante compreendendo uma mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas, opcionalmente em que a mutação no resíduo de aminoácido 68 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é K68N; e/ou

a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com resíduos de aminoácido (i) 1-77, (ii) 39-77, ou (iii) 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato (i) 1-76, (ii) 39-77, ou (iii) 99-112, respectivamente da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e/ou

a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com resíduos de aminoácido (i) 146-158, (ii) 159-219, (iii) 159-289, (iv) 159-174, ou (v) 167-174 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato (i) 151-163, (ii) 164-224, (iii) 164-194, (iv) 164-179, ou (v) 172-179, respectivamente da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo

isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; e/ou

a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF de rato com os resíduos de aminoácidos 141-194 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF humano 136-189 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

5. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que:

o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo, camundongo, coelho e/ou porco; e/ou

o anticorpo reduz o tamanho de lesão num modelo de neovascularização coroidal suína (CNV); e/ou

o anticorpo:

(a) não inibe a geração de trombina humana conforme determinado pelo ensaio de geração de trombina (TGA); e

(b) a ligação entre o anticorpo e um domínio extracelular de TF variante compreendendo mutações nos resíduos de aminoácidos 171 e 197, opcionalmente N171H e T197K, da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

6. Anticorpo humano isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que o anticorpo compete pela ligação ao TF humano com, se liga ao mesmo epítopo de TF humano ligado por, compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve a partir, compreende ou consiste em: o anticorpo designado 25A, o anticorpo designado 25A3, o

anticorpo designado 25A5, o anticorpo designado 25A5-T, o anticorpo designado 25G, o anticorpo designado 25G1, o anticorpo designado 25G9, o anticorpo designado 43B, o anticorpo designado 43B1, o anticorpo designado 43B7, o anticorpo designado 43D, o anticorpo designado 43D7, o anticorpo designado 43D8, o anticorpo designado 43E, ou o anticorpo designado 43Ea,

opcionalmente em que

as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT; e/ou

o anticorpo é humano, humanizado ou quimérico; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:113 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:114; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:151 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:152; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:189 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:190; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:836 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:837; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:227 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:228; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:265 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:266; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:303 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:304; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:455 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:456; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:493 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:494; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:531 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:532; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:569 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:570; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:607 e uma

sequência V_L da SEQ ID NO:608; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:645 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:646; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:683 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:684; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:721 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:722; e/ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:779; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:780; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:781; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:782; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:783; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:784; e/ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:872; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:873; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:874; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:875; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:876; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:877; e/ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:878; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:879; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:880; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:881; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:882; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:883; e/ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:797; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:798; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:799; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência

apresentada na SEQ ID NO:800; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:801; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:802; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:763 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:764; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:868 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:869; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:870 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:871; e/ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:769 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:770.

7. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compete pela ligação ao TF humano com: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, ou o anticorpo designado 54E, opcionalmente

em que

o anticorpo é humano, humanizado ou quimérico; e/ou

o anticorpo inibe a sinalização de TF dependente do FVIIa; e/ou

o anticorpo se liga ao TF de cinomolgo; e/ou

i. o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; ou

ii. a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência

mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; ou

iii. a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; ou

iv. a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810, conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; ou

vi. a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-93 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-98 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é menor que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano

do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas; ou

v. a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 94-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 99-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810;

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810; e

em que a ligação entre o anticorpo isolado e um domínio extracelular de TF humano com os resíduos de aminoácidos 78-107 da sequência mostrada na SEQ ID NO:810 substituídos por resíduos de aminoácidos de domínio extracelular de TF de rato 77-85 e 92-112 da sequência mostrada na SEQ ID NO:838 é maior que 50% da ligação entre o anticorpo isolado e o domínio extracelular do TF da sequência mostrada na SEQ ID NO:810,

conforme determinado pelo valor de intensidade de fluorescência mediano do anticorpo isolado em relação a um controle de isotipo num ensaio de coloração de células vivas.

8. Anticorpo isolado, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que compreende todas as três Regiões Determinantes de Complementaridade de cadeia pesada (CDRs) e todas as três CDRs de cadeia leve a partir de, ou que compreendem, ou que consistem em: o anticorpo designado 1F, o anticorpo designado 1G, o anticorpo designado 29D, o anticorpo designado 29E, o anticorpo designado 39A, o anticorpo designado 43Ea, ou o anticorpo designado 54E, opcionalmente em que

as três CDRs de cadeia pesada e as três CDRs de cadeia leve são determinadas usando numeração de Kabat, Chothia, AbM, Contact ou IMGT; e/ou

o anticorpo compreende todas as três CDRs de cadeia pesada e todas as três CDRs de cadeia leve do anticorpo designado 1F, 1G, 29D, 29E, 39A, ou 54E; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:37 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:38; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:75 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:76; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:341 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:342; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:379 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:380; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:417 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:418; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:759 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:760; ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:773; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:774; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:775; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:776; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:777; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:778; ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:785; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:786; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:787; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:788; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:789; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:790; ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:791; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:792; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência

apresentada na SEQ ID NO:793; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:794; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:795; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:796; ou

o anticorpo compreende: uma VH-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:803; uma VH-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:804; uma VH-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:805; uma VL-CDR1 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:806; uma VL-CDR2 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:807; e uma VL-CDR3 compreendendo a sequência apresentada na SEQ ID NO:808; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:761 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:762; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:765 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:766; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:767 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:768; ou

o anticorpo compreende uma sequência V_H da SEQ ID NO:771 e uma sequência V_L da SEQ ID NO:772.

9. Anticorpo isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, **caracterizado** pelo fato de que:

o anticorpo se liga ao TF humano com uma K_D menor ou igual a 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0,5 nM ou 0,1 nM, conforme medida por um equipamento Octet QK384 ou ensaio Biacore; e/ou

o anticorpo é um anticorpo monoclonal; e/ou

o anticorpo é multiespecífico; e/ou

o anticorpo é um Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, molécula de anticorpo de cadeia única, anticorpo de domínio variável duplo, anticorpo de domínio variável único, anticorpo linear, ou anticorpo de domínio V; e/ou

o anticorpo compreende um arcabouço, opcionalmente em que o arcabouço é Fc, opcionalmente Fc humano, opcionalmente em que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada de uma classe selecionada dentre IgG,

IgA, IgD, IgE e IgM, e opcionalmente em que o anticorpo compreende uma região constante de cadeia pesada da classe IgG e uma subclasse selecionada dentre IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, opcionalmente em que o Fc compreende uma ou mais modificações, em que a uma ou mais modificações resultam na meia-vida aumentada, citotoxicidade celular dependente do anticorpo aumentada (ADCC), fagocitose celular dependente do anticorpo (ADCP), citotoxicidade dependente do complemento aumentada (CDC), ou função efetora diminuída, em comparação com o Fc sem a uma ou mais modificações.

10. Anticorpo isolado **caracterizado** pelo fato de que compete pela ligação ao TF humano com, ou se liga ao epítopo de TF humano ligado por, o anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações acima.

11. Polinucleotídeo isolado ou conjunto de polinucleotídeos **caracterizado** pelo fato de que codifica o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, uma V_H do mesmo, uma V_L do mesmo, uma cadeia leve do mesmo, uma cadeia pesada do mesmo, ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo.

12. Vetor ou conjunto de vetores **caracterizado** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo ou conjunto de polinucleotídeos, de acordo com a reivindicação 11.

13. Célula hospedeira **caracterizada** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo ou conjunto de polinucleotídeos, de acordo com a reivindicação 11, ou o vetor ou conjunto de vetores, de acordo com a reivindicação 12.

14. Método para produzir um anticorpo **caracterizado** pelo fato de que compreende expressar o anticorpo com a célula hospedeira, de acordo com a reivindicação 13, e isolar o anticorpo expresso.

15. Conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que compreende: um anticorpo de Fator Tecidual anti-humano (anti-hTF), um agente citotóxico ligado ao anticorpo e, opcionalmente um ligante que liga o anticorpo ao agente citotóxico, em que o anticorpo se liga ao domínio extracelular do Fator Tecidual humano (TF) num sítio de ligação ao TF humano que é distinto de um sítio de ligação ao TF humano ligado pelo FVIIa humano,

opcionalmente em que o anticorpo é conforme definido em qualquer uma

das reivindicações 2 a 10.

16. Conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que

agente citotóxico compreende um agente antiangiogênico, um agente pró-apoptótico, um agente antimitótico, um agente antiquinase, um agente alquilante, um hormônio, um agonista de hormônio, um antagonista de hormônio, uma quimiocina, um fármaco, um pró-fármaco, uma toxina, uma enzima, um antimetabólito, um antibiótico, um alcaloide ou um isótopo radioativo; e/ou

o agente citotóxico compreende pelo menos um dentre: caliqueamicinas, camptotecina, carboplatina, irinotecano, SN-38, carboplatina, camptotecano, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, docetaxel, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina, etoposídeo, idarrubicina, topotecano, alcaloide da vinca, maitansinoide, análogo de maitansinoide, pirrolobenzodiazepina, taxoide, duocarmicina, dolastatina e auristatina; e/ou

o ligante compreende um ligante lábil, um ligante lábil a ácido, um ligante fotolábil, um ligante carregado, um ligante contendo dissulfeto, um ligante sensível à peptidase, um ligante de glicuronídeo, um ligante de dimetila, um ligante de tioéter ou um ligante hidrofílico; e/ou

o ligante é um ligante clivável ou um ligante não clivável.

17. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende o anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, ou o conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer das reivindicações 15 ou 16, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

18. Anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, um conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com qualquer das reivindicações 15 ou 16, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que é para uso na terapia de uma doença ou afecção, opcionalmente em que

a doença ou afecção é câncer, opcionalmente câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer gástrico, câncer de esôfago, câncer cervical, câncer de próstata, câncer de pâncreas, câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com

HER2 negativo (HER2-), glioblastoma, câncer de pulmão, câncer de bexiga, melanoma ou câncer de rim;

ou em que o anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, é para o tratamento de uma doença ou afecção que envolve neovascularização, opcionalmente degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética ou câncer e, opcionalmente em que a doença ou afecção envolve inflamação vascular.

19. Anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco **caracterizado** pelo fato de que é para uso, de acordo com a reivindicação 18, em que o uso compreende ainda administrar um ou mais agentes terapêuticos adicionais ao indivíduo, opcionalmente em que

o agente terapêutico adicional é formulado na mesma composição farmacêutica que o anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco, ou

em que o agente terapêutico adicional é formulado numa composição farmacêutica diferente do anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco, ou

em que o agente terapêutico adicional é administrado antes de administrar o anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco, ou

em que o agente terapêutico adicional é administrado após administrar o anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco, ou

em que o agente terapêutico adicional é administrado simultaneamente com o anticorpo ou conjugado anticorpo-fármaco.

20. Método para detectar TF num indivíduo que tem ou com suspeita de ter uma doença ou afecção, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(i) (a) administrar ao indivíduo o anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, ou conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 15 ou 16; e (b) detectar a presença ou o nível de TF no indivíduo;

ou

(ii) (a) receber uma amostra do indivíduo; e (b) detectar a presença ou o nível de TF na amostra colocando-se a amostra em contato com o anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que:

a doença ou afecção é câncer, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer gástrico, câncer de esôfago, câncer cervical, câncer de próstata, câncer de pâncreas, câncer de mama triplo negativo com receptores de estrogênio negativos (ER-), com receptores de progesterona negativos (PR-) e com HER2 negativo (HER2-), glioblastoma, câncer de pulmão, câncer de bexiga, melanoma ou câncer de rim; ou

em que o método é de acordo com a parte (ii) da reivindicação 20, e a doença ou afecção envolve neovascularização, opcionalmente degeneração macular relacionada à idade (AMD), retinopatia diabética ou câncer e, opcionalmente em que a doença ou afecção envolve inflamação vascular.

22. Kit **caracterizado** pelo fato de que compreende

(i) o anticorpo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, o conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, ou a composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17 e

(ii) instruções para uso.

RESUMO

“ANTICORPOS DE FATOR ANTITECIDUAL, CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO E MÉTODOS RELACIONADOS”

Trata-se de anticorpos que se ligam especificamente ao fato tecidual humano (TF), conjugados anticorpo-fármaco (ADCs) anti-TF e composições compreendendo os anticorpos ou ADCs. São fornecidos também, no presente documento, métodos para produzir e usar os anticorpos ou ADCs, tais como métodos terapêuticos e de diagnóstico.