

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo del mismo que comprende una región de unión a antígeno que se une a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA), donde la unión del anticuerpo o
5 fragmento de anticuerpo a VISTA modula o potencia una respuesta inmune.
2. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab, F(ab')₂, o fragmento de anticuerpo scFv.
10
3. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una región constante de anticuerpo.
4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde
15 VISTA se expresa en una célula hematopoyética.
5. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es una célula de linaje mieloide y/o un linfocito.
- 20 6. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es un monocito o neutrófilo.
7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es un linfocito T.
25
8. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es un linfocito B, un linfocito citotóxico natural (NK) o un linfocito T citotóxico natural (NKT).
- 30 9. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, donde VISTA se expresa en una tumoral.
10. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 donde VISTA se expresa en el microambiente de un tumor (TME).
35

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de la cadena pesada y una o más CDR de la cadena ligera; donde el una o más CDR de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEC ID N^{ro}: 1-3, 7-9, 13-15, 19-21, 25-27, 31-33 y una o más CDR de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEC ID N^{ro}: 4-6, 10-12, 16-18, 22-24, 28-30, 34-36).
12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además una cadena pesada y una cadena ligera.
13. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la SEC ID N^{ro}: 1-3.
14. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena ligera comprende la SEC ID N^{ro}: 4-6.
15. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la SEC ID N^{ro}: 1-3 y donde una cadena ligera comprende la SEC ID N^{ro}: 4-6.
16. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada mostrada en la SEC ID N^{ro}: 37-40.
17. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena ligera comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada mostrada en la SEC ID N^{ro}: 41-45.
18. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada mostrada en la SEC ID N^{ro}: 37-40, y donde una cadena ligera

comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada mostrada en la SEC ID N°: 41-45.

19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

10 21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo comprende una región humana constante.

15 22. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la molécula de anticuerpo es específica de un epítipo incluido en la secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 46.

20 23. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de al menos 1×10^{-9} litro/mol.

24. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de 1×10^{-8} litro/mol.

25 25. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de 1×10^{-7} litro/mol.

30 26. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la modulación de la respuesta inmune comprende un aumento de los leucocitos CD45+, CD4+ linfocitos T, o linfocitos T CD8+, o una combinación de los mismos, o una disminución en las células inmunes que expresan VISTA.

27. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la modulación de la respuesta inmune comprende una producción potenciada de citocinas, respuesta potenciada de los linfocitos T, y/o modula la expresión de Foxp3.

5

28. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 29. Una composición que comprende:

un antagonista de VISTA que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo del mismo que comprende una región de unión a antígeno que se une a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA); y una vacuna.

15

30. Una composición farmacéutica que comprende:

un anticuerpo o fragmento de anticuerpo del mismo que comprende una región de unión a antígeno que se une a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA); y

20

una vacuna,

donde la unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo a VISTA modula o potencia una respuesta inmune.

31. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a VISTA y que
25 comprende un dominio VH de anticuerpo que comprende una CDR1 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente similar a la SEC ID N°:1, una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente similar a la SEC ID N°: 2 y una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente similar a la SEC ID N°: 3, y
30 que comprende además un dominio VL de anticuerpo que comprende una CDR1 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente similar a la SEC ID NO: 4 una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente similar a la SEC ID N°:5 y una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la SEC ID N°:6.

35

32. Un anticuerpo o fragmento del mismo de la reivindicación 12, donde el dominio VL variable de cadena ligera comprende una región marco humana.
33. Un anticuerpo o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende un anticuerpo completo.
34. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótido que codifica el anticuerpo de la reivindicación 1.
35. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 32 unido de manera operativa a un promotor.
36. Una célula hospedadora transformada con el vector de expresión de la reivindicación 33.
37. Un método para producir un anticuerpo o fragmento del mismo de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método cultivar células hospedadoras de acuerdo con la reivindicación 34 en condiciones para producir dicho anticuerpo o fragmento.
38. El método de acuerdo con la reivindicación 35 que comprende además aislar dicho anticuerpo.
39. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo del mismo, donde el anticuerpo se selecciona entre el grupo que consiste en: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
40. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de la cadena pesada y una o más CDR de la cadena ligera de un anticuerpo seleccionados entre el grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
41. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-10, que comprende además una cadena pesada y una cadena ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).

- 5 42. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende las tres CDR de la cadena pesada de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
- 10 43. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena ligera comprende las tres CDR de la cadena ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
- 15 44. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende las tres CDR de la cadena pesada de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47), y donde una cadena ligera comprende las tres CDR de la cadena ligera de un anticuerpo
20 seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
45. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la región variable de la cadena pesada
25 de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
46. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena ligera comprende la región variable de la cadena ligera
30 de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).
47. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 12, donde una cadena pesada comprende la región variable de la cadena pesada
35 de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2),

VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47), y donde una cadena ligera comprende la región variable de la cadena ligera de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de: VSTB112 (S2), VSTB116 (S5), VSTB95 (S16), VSTB50 (S41), VSTB53 (S43) y VSTB60 (S47).

5

48. Un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo del mismo que comprende una región de unión a antígeno que se une a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA), donde el anticuerpo comprende un dominio VH de anticuerpo que comprende una CDR1 de VH que tiene la
10 secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:25, una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°:26 y una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente similar a la SEC ID N°: 27, y que comprende además un dominio VL de anticuerpo que comprende CDR1 de
15 VL que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:28, una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 29 y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:30.

49. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 48, que comprende una o más regiones marco humanizadas o humanas.

20

50. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 49, donde el dominio VH de anticuerpo comprende la SEC ID N°:37.

51. El anticuerpo de la reivindicación 49 o 50, donde el dominio VL de
25 anticuerpo comprende la SEC ID N°:44.

52. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 48-51, donde el anticuerpo comprende una región constante de
30 cadena pesada.

53. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 52, donde la región constante de la cadena pesada es una región constante de cadena pesada humana.

35 54. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 52 o 53, donde

la región constante de la cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG1.

55. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 54, donde la
5 región constante de cadena pesada IgG1 comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada de IgG1 presente en la SEC ID N°:61.

56. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 55, donde la
10 región constante de cadena pesada de IgG1 se ha modificado para mejorar la resistencia a la proteasa del anticuerpo.

57. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 56, donde la
15 región constante de cadena pesada IgG1 que se ha modificado para mejorar la resistencia a la proteasa del anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada de IgG1 presente en la SEC ID N°:60.

58. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 52-57, donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera.

59. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 58, donde la
región constante de la cadena ligera es una región constante de cadena ligera humana.

60. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 59, donde la
25 región constante de cadena ligera humana comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena ligera presente en la SEC ID N°:56.

61. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las
30 reivindicaciones 48-60, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la SEC ID N°:60 y una cadena ligera que comprende la SEC ID N°:56.

62. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las
35

reivindicaciones 48-62, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la SEC ID N°:61 y una cadena ligera que comprende la SEC ID N°:56.

63. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 48-62, donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se expresa en una célula que es deficiente en enzimas de fucosilación.

64. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 63, donde la
10 célula es una célula de ovario de hámster chino (CHO).

65. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 48-64 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 66. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 22, donde el epítipo es un epítipo conformacional.

67. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 66, donde el epítipo conformacional comprende o está presente dentro de los restos 103-111
20 (NLTLDSGL (SEC ID N°:62)) y 136-146 (VQTGKDAPSNC (SEC ID N°:63)) de VISTA humano (SEC ID N°:46).

68. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 66, donde el epítipo conformacional comprende o está presente dentro de los restos 24-36
25 (LLGPVDKGHDVTF (SEC ID N°:64)), y 54-65 (RRPIRNLTFQDL (SEC ID N°:65)) de VISTA humano (SEC ID N°:46).

69. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 66, donde el epítipo conformacional comprende los restos de aminoácidos en el bucle FG de
30 VISTA humano (SEC ID N°:46).

70. Un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo del mismo que inhibe de forma competitiva el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación dirigido contra VISTA humano (SEC ID N°:46).