

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA), en donde el anticuerpo comprende: la cadena pesada de las regiones determinantes complementarias (CDR) y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB112 (S2); la cadena pesada CDR y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB116 (S5); la cadena pesada CDR y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB95 (S16); la cadena pesada CDR y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB50 (S41); la cadena pesada CDR y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB53 (S43); la cadena pesada CDR y la cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB60 (S47); o la cadena pesada CDR y cadena ligera CDR del anticuerpo VSTB174, donde la unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo a VISTA modula o potencia una respuesta inmune.
5
2. El 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 de la reivindicación 1, que comprende una región constante de anticuerpo.
15
4. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde VISTA se expresa en una célula hematopoyética.
20
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es una célula de linaje mieloide y/o un linfocito.
25
6. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es un monocito o neutrófilo.
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde la célula hematopoyética es un linfocito T.
30
8. El 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).
35

9. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde VISTA se expresa en una tumoral.
- 5 10. El anticuerpo de la reivindicación 1 donde VISTA se expresa en el microambiente de un tumor (TME).
11. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 10 12. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
13. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo comprende una región humana constante.
- 15 14. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la molécula de anticuerpo es específica de un epítipo incluido en la secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 46.
- 20 15. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de al menos 1×10^{-9} litro/mol.
- 25 16. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de 1×10^{-8} litro/mol.
17. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo se une a un epítipo de VISTA con una afinidad de 1×10^{-7} litro/mol.
- 30 18. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 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.

19. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 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

20. Una composición que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 21. La composición de la reivindicación 20, que adicionalmente comprende: una vacuna.

22. Una composición farmacéutica que comprende:
un anticuerpo que comprende una región de unión a antígeno que se une
15 a un supresor del dominio V de Ig para activación de linfocitos T (VISTA); y
una vacuna,
donde la unión del anticuerpo a VISTA modula o potencia una respuesta inmune.

20 23. Un anticuerpo que se une a VISTA y que comprende un dominio VH de anticuerpo que comprende una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°:1, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 y una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 3, y que comprende además un dominio VL del
25 anticuerpo que comprende una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 4, una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°:5 y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°:6.

30 24. Un anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende VL variable de cadena ligera que comprende una región marco humana.

25. Un anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende un anticuerpo completo.

35

26. Un método para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, comprendiendo dicho método cultivar una línea de células que expresan el anticuerpo en condiciones para producir dicho anticuerpo.

5

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26 que comprende además aislar dicho anticuerpo.

10 28. Un anticuerpo aislado 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 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 de ID N°: 27, y que
15 comprende además un dominio VL de anticuerpo que comprende CDR1 de 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.

20 29. El anticuerpo de la reivindicación 28, que comprende regiones marco humanizadas o humanas.

30. El anticuerpo de la reivindicación 28, donde el dominio VH de anticuerpo comprende la SEC ID N°:37.

25

31. El anticuerpo de la reivindicación 28 o 30, donde el dominio VL de anticuerpo comprende la SEC ID N°:44.

32. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-31, donde el
30 anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada.

33. El anticuerpo de la reivindicación 32, donde la región constante de la cadena pesada es una región constante de cadena pesada humana.

35 34. El anticuerpo de la reivindicación 32 o 33, donde la región constante de la

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

35. El anticuerpo de la reivindicación 34, donde la región constante de cadena pesada IgG1 comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de
5 cadena pesada de IgG1 presente en la SEC ID N°:61.

36. El anticuerpo de la reivindicación 35, donde la región constante de cadena pesada IgG1 comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de
10 cadena pesada de IgG1 presente en la SEC ID N°:60.

37. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 32-36, donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera.

38. El anticuerpo de la reivindicación 37, donde la región constante de la
15 cadena ligera es una región constante de cadena ligera humana.

39. El anticuerpo de la reivindicación 38, donde la 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.
20

40. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-39, 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.

25 41. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-40, 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.

42. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-41, donde el
30 anticuerpo o fragmento de anticuerpo se expresa en una célula (CHO) de un ovario de hámster Chino.

43. Una composición que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 28-42 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, o
35 excipientes farmacéuticamente aceptables.

44. El anticuerpo de la reivindicación 14, donde el epítipo es un epítipo conformacional.
- 5 45. El anticuerpo de la reivindicación 44, donde el epítipo conformacional comprende o está presente dentro de los restos 103-111 (NLTLDSGL (SEC ID N°:62)) y 136-146 (VQTGKDAPSNC (SEC ID N°:63)) de VISTA humano (SEC ID N°:46).
- 10 46. El anticuerpo de la reivindicación 44, donde el epítipo conformacional comprende o está presente dentro de los restos 24-36 (LLGPVDKGHDVTF (SEC ID N°:64)), y 54-65 (RRPIRNLTFQDL (SEC ID N°:65)) de VISTA humano (SEC ID N°:46).
- 15 47. El anticuerpo de la reivindicación 44, donde el epítipo conformacional comprende los restos de aminoácidos en el bucle FG de VISTA humano (SEC ID N°:46).