

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas.
2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, que se une específicamente a hVISTA en condiciones ácidas, pero no de manera significativa en condiciones neutras o fisiológicas.
3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1 o 2, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D que es al menos 10 veces más baja que su K_D en condiciones neutras o fisiológicas.
4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D que es al menos 100 veces más baja que su K_D en condiciones neutras o fisiológicas.
5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D que es al menos 1,000 veces más baja que su K_D en condiciones neutras o fisiológicas.
6. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-5} M o mayor.
7. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-4} M o mayor.
8. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-3} M o mayor.
9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-7} M o menor.
10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-8} M o menor.
11. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-9} M o menor.
12. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-7} o menor y se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-4} o mayor.
13. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-7} o menor y se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-5} o mayor.

14. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} que es al menos 5 veces más baja que su k_{off} en condiciones neutras o fisiológicas.
15. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} que es al menos 10 veces más baja que su k_{off} en condiciones neutras o fisiológicas.
16. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} que es al menos 50 veces más baja que su k_{off} en condiciones neutras o fisiológicas.
17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} que es al menos 100 veces más baja que su k_{off} en condiciones neutras o fisiológicas.
18. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor.
19. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor.
20. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor.
21. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de 10^{-3} s^{-1} o menor.
22. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menor.
23. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menor.
24. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menor.
25. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de 10^{-4} s^{-1} o menor.
26. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o menor.
27. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o menor.
28. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o menor.

29. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de 10^{-5} s^{-1} o menor.
30. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de 10^{-3} s^{-1} o mayor.
31. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
32. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
33. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
34. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de 10^{-2} s^{-1} o mayor.
35. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
36. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
37. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $7 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
38. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde la unión del anticuerpo a hVISTA en condiciones neutras o fisiológicas no es detectable, por ejemplo, mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR).
39. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor y en condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
40. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} de 10^{-4} s^{-1} o menor y en

condiciones neutras o fisiológicas con una k_{off} de 10^{-2} s^{-1} o mayor.

41. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-8} M o menor y una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor y en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-6} M o mayor y una k_{off} de $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o mayor.
42. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-8} M o menor y una k_{off} de $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor y en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-6} M o mayor y una k_{off} de 10^{-2} s^{-1} o mayor.
43. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-12} a 10^{-8} M y una k_{off} de 10^{-4} a $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-7} a 10^{-4} M y una k_{off} de 3×10^{-3} a 10^{-2} s^{-1} o mayor.
44. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-12} a 10^{-8} M y una k_{off} de 10^{-4} a $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y en condiciones neutras o fisiológicas con una K_D de 10^{-7} a 10^{-4} M y una k_{off} de 3×10^{-3} a 10^{-2} s^{-1} o más; y donde el anticuerpo se une a cynoVISTA con una K_D de 10^{-7} o menor.
45. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, donde el anticuerpo se une a hVISTA con una K_D que es al menos 10 veces menor a pH 6,9 que a pH 7,4 y/o una K_D que es al menos 100 veces menor a pH 6,5 que a pH 7,4 y al menos 1,000 veces menor a pH 6,0 que a pH 7,4.
46. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde el anticuerpo se une a VISTA de cynomolgus (cyno).
47. El anticuerpo aislado de la reivindicación 46, donde el anticuerpo se une a cyno VISTA con afinidad más alta en condiciones ácidas en relación con condiciones fisiológicas.
48. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 45-47, donde el anticuerpo se une a cynoVISTA en condiciones ácidas con una K_D de 10^{-8} o menor y/o una k_{off} de 10^{-2} o menor y en condiciones fisiológicas con una K_D de 10^{-6} o mayor y/o una k_{off} de 10^{-2} o mayor.
49. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,5 o menor.
50. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-49, donde las

condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5.

51. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, donde las condiciones neutras son condiciones que tienen un pH de 7,0.
52. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,35 a 7,45.
53. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4.
54. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a células T humanas, tales como células T CD4+ humanas (un anticuerpo antagonista).
55. El anticuerpo aislado de la reivindicación 54, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a células T humanas en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
56. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a PSGL-1 humano (huPSGL-1) y/o compite con huPSGL1 para la unión a hVISTA.
57. El anticuerpo aislado de la reivindicación 56, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a huPSGL-1 en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
58. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-57, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a proteoglicanos de heparán sulfato.
59. El anticuerpo aislado de la reivindicación 58, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a proteoglicanos de heparán sulfato en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
60. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 55, 57 o 59, donde una condición que tiene un pH menor que pH 7,0 es un tumor o cualquier área enferma que tiene un pH menor que pH 7,0 en un sujeto y en el cual se desea una estimulación del sistema inmunitario.
61. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, donde el anticuerpo estimula la activación de células T, como se evidencia, por ejemplo, mejorando la proliferación de células T; mejorando la producción de IFN- γ a partir de células T; y/o estimulando la señalización de NF-kB mediada por el receptor de células T.
62. El anticuerpo aislado de cualquiera de la reivindicación 61, donde el anticuerpo estimula la activación de células T en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
63. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, donde el anticuerpo

reduce la adhesión célula-célula mediada por VISTA.

64. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, donde el anticuerpo estimula la actividad de VISTA (un anticuerpo agonista).
65. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53 y 64, donde el anticuerpo estimula la unión de hVISTA a células T humanas, tales como células T CD4+ humanas.
66. El anticuerpo aislado de la reivindicación 65, donde el anticuerpo inhibe la unión de hVISTA a células T humanas en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
67. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53 y 64-66, donde el anticuerpo estimula la unión de hVISTA a huPSGL-1.
68. El anticuerpo aislado de la reivindicación 67, donde el anticuerpo estimula la unión de hVISTA a huPSGL-1 en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
69. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-53 y 64-68, donde el anticuerpo estimula la unión de hVISTA a proteoglicanos de heparán sulfato.
70. El anticuerpo aislado de la reivindicación 69, donde el anticuerpo estimula la unión de hVISTA a proteoglicanos de heparán sulfato en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0.
71. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 66, 68 y 70, donde una condición que tiene un pH menor que pH 7,0 es un entorno autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide y lupus), un sitio de inflamación, o cualquier área enferma que tiene un pH menor que pH 7,0 en un sujeto en el cual se desea una inhibición inmunitaria.
72. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, donde el anticuerpo tiene un tiempo de residencia promedio (MRT) de al menos 100, 200, 300, 400 o 500 días en macacos cynomolgus.
73. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-72, donde el anticuerpo no se une de manera significativa a células VISTA positivas, por ejemplo, neutrófilos, en la sangre periférica de un sujeto al cual se le administra el anticuerpo.
74. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-73, donde el anticuerpo no se agota de manera significativa células VISTA positivas, por ejemplo, neutrófilos, en la sangre periférica de un sujeto al cual se le administra el anticuerpo.
75. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, donde el anticuerpo ha sido modificado genéticamente para unirse a hVISTA a pH ácido, pero a pH neutro o fisiológico.

76. El anticuerpo aislado de la reivindicación 75, donde el anticuerpo ha sido modificado genéticamente al reemplazar entre 1-8 aminoácidos en VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 de un anticuerpo de unión a hVISTA con un residuo de ácido glutámico, ácido aspártico o histidina.
77. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y 72-76, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 de P1-061029 o una variante de éste que comprende 1 a 6 o 1 a 8 diferencias de aminoácidos en VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 en relación con el anticuerpo P1-061029, donde a lo sumo 1, 2 o 3 variaciones de aminoácidos están presentes en cualquiera de las CDR.
78. El anticuerpo aislado de la reivindicación 77, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 de P1-061029 o una variante de éste que comprende 1 a 6 o 1 a 8 diferencias de aminoácidos en VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 en relación con P1-061029.
79. El anticuerpo aislado de la reivindicación 77 o 78, donde una variación de aminoácidos es una sustitución a un residuo de ácido glutámico (E), un residuo de ácido aspártico (D) o un residuo de histidina (H).
80. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 77-79, donde el anticuerpo comprende
- una CDR1 que comprende GFTX₁X₂DX₃AMH, donde X₁ es D o L, X₂ es E o D y X₃ es E o Y (SEQ ID NO: 563);
 - una CDR2 comprising GIX₄WX₅SX₆X₇IGYADSVKG, donde X₄ es D o N, X₅ es D o N, X₆ es D, E, H o A y X₇ es D, E, H o N (SEQ ID NO: 564); y/o
 - una CDR3 que comprende VPGYSX₈GWIDAX₉DX₁₀, donde X₈ es E, H o G, X₉ es E, D o F y X₁₀ es D, E o V (SEQ ID NO: 565).
81. El anticuerpo de la reivindicación 80, donde el anticuerpo comprende
- una CDR1 que comprende GFTX₁X₂DX₃AMH, donde X₁ es D o L, X₂ es E o D y X₃ es E o Y (SEQ ID NO: 563);
 - una CDR2 que comprende GIX₄WX₅SX₆X₇IGYADSVKG, donde X₄ es D o N, X₅ es D o N, X₆ es D, E, H o A y X₇ es D, E, H o N (SEQ ID NO: 564); y
 - una CDR3 que comprende VPGYSX₈GWIDAX₉DX₁₀, donde X₈ es E, H o G, X₉ es E, D o F y X₁₀ es D, E o V (SEQ ID NO: 565).
82. El anticuerpo aislado de la reivindicación 80 u 81, donde X₃ es E y X₉ es E.
83. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-82, donde X₂ es E, X₇ es E, y/o X₈ es H.

84. El anticuerpo aislado de la reivindicación 83, donde se cumplen dos o más de las siguientes tres condiciones: X_2 es E, X_7 es E, y/o X_8 es H.
85. El anticuerpo aislado de la reivindicación 84, wherein X_2 es E, X_7 es E y X_8 es H,
86. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-85, donde X_6 es E.
87. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-85, donde X_6 es A.
88. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, donde X_1 es L. X_4 es N, X_5 es N y/o X_{10} es V.
89. El anticuerpo aislado de la reivindicación 88, donde se cumplen dos o más de las siguientes cuatro condiciones: X_1 es L, X_4 es N, X_5 es N y/o X_{10} es V.
90. El anticuerpo aislado de la reivindicación 89, donde se cumplen tres o más de las siguientes cuatro condiciones: X_1 es L, X_4 es N, X_5 es N y/o X_{10} es V.
91. El anticuerpo aislado de la reivindicación 90, donde X_1 es L, X_4 es N, X_5 es N y/o X_{10} es V.
92. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-91, donde X_{10} es D.
93. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-92, donde X_9 es E.
94. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-93, donde X_2 es E, X_4 es D y/o X_6 es E.
95. El anticuerpo aislado de la reivindicación 94, donde se cumplen dos o más de las siguientes condiciones: X_2 es E, X_4 es D y/o X_6 es E.
96. El anticuerpo aislado de la reivindicación 95, wherein X_2 es E, X_4 es D y X_6 es E.
97. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 80-96, donde X_1 es L, X_3 es Y, X_5 es N, X_7 es N y/o X_8 es G.
98. El anticuerpo aislado de la reivindicación 97, donde se cumplen dos o más de las siguientes condiciones: X_1 es L, X_3 es Y, X_5 es N, X_7 es N y/o X_8 es G.
99. El anticuerpo aislado de la reivindicación 98, donde se cumplen tres o más de las siguientes condiciones: X_1 es L, X_3 es Y, X_5 es N, X_7 es N y/o X_8 es G.
100. El anticuerpo aislado de la reivindicación 99, donde se cumplen cuatro o más de las siguientes condiciones: X_1 es L, X_3 es Y, X_5 es N, X_7 es N y/o X_8 es G.
101. El anticuerpo aislado de la reivindicación 100, donde X_1 es L, X_3 es Y, X_5 es N, X_7 es N y X_8 es G.
102. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 77-101, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 de P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-

069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, o P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, o P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E o P1-061029_Y32E_F100fE.

103. El anticuerpo aislado de la reivindicación 102, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 de P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, o P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E o P1-061029_Y32E_F100fE.

104. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 77-103, donde el anticuerpo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la VL de P1-061029.

105. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y 72-104, donde el anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la de P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, o P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF o P1-068767_E30D_E100fF modificados por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos, modificados por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservadores o modificados por una o ambos de las sustituciones K16K y T84A.

106. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y 72-105, donde el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, o P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, o P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-

068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E, or P1-061029_Y32E_F100fE; or comprises the VH of P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, or P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E o P1-061029_Y32E_F100fE, modificados por una o ambas de las sustituciones K16R y T84A.

107. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-106, donde el anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la de P1-061029.
108. El anticuerpo aislado de la reivindicación 107, donde el anticuerpo comprende la VL de P1-061029.
109. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y 72-76, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 de P1-061015 o una variante de éste que comprende 1 a 6 o 1 a 8 diferencias de aminoácidos en VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 en relación con P1-061015, donde a lo sumo 1, 2 o 3 variaciones de aminoácidos están presentes en cualquiera de las CDR.

110. El anticuerpo aislado de reivindicación 109, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 de P1-061015 o una variante de éste que comprende 1 a 6 diferencias de aminoácidos en VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 en relación con P1-061015, donde a lo sumo 1, 2 o 3 variaciones de aminoácidos están presentes en cualquiera de las CDR.
111. El anticuerpo aislado de las reivindicaciones 108 o 109, donde una variación de aminoácidos es una sustitución a un residuo de ácido glutámico (E), un residuo de ácido aspártico (D) o un residuo de histidina (H).
112. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 108-111, donde el anticuerpo comprende
- una CDR1 que comprende GFTFX₁X₂X₃MH, donde X₁ es E, D, H o S; X₂ es H o Y; y X₃ es D o A (SEQ ID NO: 569);
 - una CDR2 que comprende X₄X₅WX₆DGSX₇X₈X₉X₁₀ADSVKG, donde X₄ es E, H o I; X₅ es D o I; X₆ es D o Y; X₇ es D o N; X₈ es D, H o K; X₉ es D, H o Y; y X₁₀ es E o Y (SEQ ID NO: 570); y/o
 - una CDR3 que comprende DX₁₁X₁₂FYX₁₃X₁₄YYDFX₁₅, donde X₁₁ es E o S; X₁₂ es E o G; X₁₃ es D, E o S; X₁₄ es D o S; y X₁₅ es D, E o Y (SEQ ID NO: 571).
113. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 108-112, donde el anticuerpo comprende
- una CDR1 que comprende GFTFX₁X₂X₃MH, donde X₁ es E, D, H o S; X₂ es H o Y; y X₃ es D o A (SEQ ID NO: 569);
 - una CDR2 que comprende X₄X₅WX₆DGSX₇X₈X₉X₁₀ADSVKG, donde X₄ es E, H o I; X₅ es D o I; X₆ es D o Y; X₇ es D o N; X₈ es D, H o K; X₉ es D, H o Y; y X₁₀ es E o Y (SEQ ID NO: 570); y
 - una CDR3 que comprende DX₁₁X₁₂FYX₁₃X₁₄YYDFX₁₅, donde X₁₁ es E o S; X₁₂ es E o G; X₁₃ es D, E o S; X₁₄ es D o S; y X₁₅ es D, E o Y (SEQ ID NO: 571).
114. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 98-102, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y/o CDR3 de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754.
115. El anticuerpo aislado de la reivindicación 114, donde el anticuerpo comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754.
116. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 98-115, donde el

anticuerpo comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 de la VL de P1-061015.

117. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 98-116, donde el anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754; o que comprende una secuencia de aminoácidos de la VH de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754 modificado por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos, o modificados por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservadores.
118. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 98-117, donde el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754; o que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754 modificado por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos, o modificado por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservadoras.
119. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 98-118, donde el anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica a la de P1-061015.
120. El anticuerpo aislado de la reivindicación 119, donde el anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de P1-061015.
121. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-120, donde el anticuerpo se une a la región rica en histidina de hVISTA o a la región cercana a esta, tal como la extensión de lámina β rica en histidinas.
122. El anticuerpo aislado de la reivindicación 121, donde el anticuerpo se une a la región rica en histidina de hVISTA o a la región cercana a esta, tal como la extensión de lámina β rica en histidinas, en condiciones con un pH 6,0-6,5.
123. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-122, donde el anticuerpo compite o compite en forma cruzada por la unión a hVISTA con uno o más anticuerpos descritos en la presente, por ejemplo, que comprenden la VH y la VL de P1-061029, P1-068757, P1-068759, P1-068761, P1-068763, P1-068765, P1-068767, P1-068769, P1-068771, P1-068773, P1-068775, P1-069059, P1-069061,

P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069069, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-069077, P1-068761_E55A, P1-068761_H100G, P1-068761_E56N, P1-068761_E55A_E56N, P1-068761_E30D, P1-068761_E30D_E55A, P1-068761_E56N_H100G, P1-068761_E30D_H100G, o P1-068761_E30D_E56N, P1-068761_E100fF, P1-068761_E55A_E100fF, P1-068761_H100G_E100fF, P1-068761_E30D_E100fF, P1-068761_E56N_E100fF, P1-068761_E32Y, P1-068761_E32Y_E55A, P1-068761_E32Y_E56N, P1-068761_E30D_E32Y, P1-068761_E32Y_H100G, P1-068761_E32Y_E100fF, P1-068767_D52N_D102V, P1-068767_D52N, P1-068767_D52N_E55A, P1-068767_E55A_D102V, P1-068767_D102V, P1-068767_E55A, P1-068767_E30D_D52N, P1-068767_E30D_D102V, P1-068767_E30D, P1-068767_E30D_E55A, P1-068767_E100fF_D102V, P1-068767_E55A_E100fF, P1-068767_D52N_E100fF, P1-068767_E100fF, P1-068767_E30D_E100fF, P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E o P1-061029_Y32E_F100fE, P1-061015, P1-068736, P1-068738, P1-068740, P1-068742, P1-068744, P1-068748, P1-068750, P1-068752 o P1-068754), según se determina, por ejemplo, mediante el ensayo de unión de epítomos de interferometría de biocapa (BLI) competitivo descrito en el Ejemplo 15.

124. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-123, donde el anticuerpo se une al Grupo A de epítomos, según se determina, por ejemplo, mediante ensayo de unión de epítomos de interferometría de biocapa (BLI) competitivo descrito en el Ejemplo 15.

125. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-124, donde el anticuerpo no se une de manera significativa a un hVISTA modificado, en el cual se han mutado uno o varios de los siguientes residuos de aminoácidos: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, por ejemplo, según se determina mediante el análisis mutacional de levadura descrito en los Ejemplos.

126. Un anticuerpo aislado que se une a hVISTA que consiste en la SEQ ID NO: 1 o 2, pero no se une de forma significativa a un hVISTA modificado, en el cual uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos se han mutado: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

127. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-126, donde el

anticuerpo no se une de forma significativa a un hVISTA modificado, en el cual 2, 3, 4, 5 o más de los siguientes residuos de aminoácidos se han mutado: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

128. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 125-127, donde el anticuerpo no se une a un hVISTA modificado, en el cual se han mutado uno o varios de los siguientes residuos de aminoácidos a uno de los residuos correspondientes que se muestran en la Tabla 15: H68, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

129. Un anticuerpo aislado (Ab) que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5 (según lo medido, por ejemplo, por uno de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1, y donde el Ab entra en contacto con hVISTA a través de uno o más (por ejemplo, al menos 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 o todos) residuos de contacto energéticamente importantes de un anticuerpo descrito en la presente, tal como P1-061015, P1-061029, P1-068761 o P1-068767 tal como uno o más aminoácidos seleccionados de un de los siguientes grupos de residuos de contacto energéticamente importantes: (i) V34, T35, Y37, K38, T39, Y41, S52, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127; (ii) V34, T35, Y37, T39, Y41, S52, R54, F62, L65, H66, H68, L115, V117, I119, R120, H121, H122, S124, E125; or (iii) Y37, T39, R54, F62, H66, L115 o V117, según lo determinado, por ejemplo, mediante el uso de visualización de superficie de levadura y ensayo NGS descritos en el Ejemplo 15 y donde la numeración es la del hVISTA maduro.

130. Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5 (según lo medido, por ejemplo, por uno de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1, y donde el Ab entra en contacto con hVISTA a través de uno o más (por ejemplo, al menos 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 o todos) residuos de contacto energéticamente importantes Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 o S124, según lo determinado, por ejemplo, mediante el uso de visualización de superficie de levadura y ensayo de NGS descritos en el Ejemplo 15 y donde la numeración es la del hVISTA.

131. Un Ab aislado que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a

un pH de 6,5 (según lo medido, por ejemplo, por uno de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1, y donde el Ab entra en contacto con hVISTA a través de uno o más (por ejemplo, al menos 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 o todos) residuos de contacto energéticamente importantes P1-061015, P1-061029, P1-068761 o P1-068767 u otro anticuerpo descrito en la presente, según lo determinado, por ejemplo, mediante el uso de visualización de superficie de levadura y ensayo de NGS descritos en el Ejemplo 15 y donde la numeración es la del hVISTA.

132. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1131, donde el Ab se une al lazo FG de hVISTA.
133. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-132, donde el Ab se une a la extensión de lámina β rica en histidinas de hVISTA, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos.
134. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-133, donde el Ab entra en contacto con H121, H122 y H123 (tríada de histidina) de hVISTA (distancia de, por ejemplo, 4,0 Ångström (Å) o menos), tal como a través de enlaces de hidrógeno, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, según lo descrito, por ejemplo, en los Ejemplos.
135. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-134, donde el Ab entra en contacto con hVISTA a través de la CDR1 de VH y CDR3 de VH y, por ejemplo, no significativamente a través de CDR2 de VH y/o a través de una CDR de VL.
136. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-135, donde los residuos de aminoácidos 110 y 112 del anticuerpo forman enlaces de hidrógeno con H121 y H122 de hVISTA, respectivamente y, opcionalmente, donde un residuo de aminoácidos del anticuerpo forma un enlace de hidrógeno con el H123 de hVISTA.
137. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-136, donde el Ab entra en contacto con hVISTA a través de al menos uno o más del ácido glutámico, ácido aspártico o residuo de histidina que se ubica en CDR1, CDR2 o CDR3 de VH.
138. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-137, donde el Ab no se une considerablemente a hVISTA a pH neutro o fisiológico (según lo medido, por ejemplo, por medio de los ensayos descritos en los Ejemplos).
139. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-138, donde el Ab se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5, con una K_D (o

koff) que es al menos 10 veces, 100 veces o 1.000 veces inferior a su K_D y/o koff de unión a hVISTA bajo pH neutro o fisiológico (según lo medido, por ejemplo, por medio de los ensayos descritos en los Ejemplos)

140. El Ab aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-139, donde el Ab no se une considerablemente a hVISTA a pH neutro o fisiológico (según lo medido, por ejemplo, por medio de uno de los ensayos descritos en los Ejemplos).

141. Un anticuerpo aislado (Ab) que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5 (según lo medido, por ejemplo, por medio de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab:

- o inhibe la interacción entre hVISTA y (a) las células T y/o (b) PSGL-1 (por ejemplo, inhibe la interacción entre H153 y H154 de hVISTA con la SEQ ID NO: 1 y tirosinas PSGL-1 Y46 y Y48;
- o mejora la activación de células T mediante, por ejemplo, la mejora de la proliferación de células T; mejora la producción de IFN- γ a partir de células T; y/o estimula la señalización de NF-KB mediada por el receptor de células T;
- o contacta VISTA a través de uno o más (por ejemplo, al menos 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 o todos) residuos energéticamente importantes Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 o S124, según lo determinado, por ejemplo, mediante el uso de la visualización de superficie de levadura y ensayo de NGS descritos en el Ejemplo 15; y la numeración es la del hVISTA maduro;
- o se une a la extensión de lámina β rica en histidinas de hVISTA, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, según lo descrito, por ejemplo, en los Ejemplos;
- o contacta H121, H122 y/o H123 of hVISTA maduro (distancia de 4.0 Ångström (Å) o menos), tal como a través de enlaces de hidrógeno, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, según lo descrito, por ejemplo, en los Ejemplos;
- o se une a la Región 1: $_{57}\text{LGPVDKGHDVTF}_{68}$ (SEQ IS NO: 566); Región 2: $_{86}\text{RRPIRNLTQDL}_{97}$ (SEQ ID NO: 567); y Región 3: $_{148}\text{VVEIRHHHSEHRVHGAME}_{165}$ (SEQ ID NO: 568) de hVISTA con la SEQ ID NO: 1, y opcionalmente donde la unión es más fuerte a la Región 2, como se determina mediante MS-HDX como se describe en el Ejemplo 21;
- o compite por la unión a hVISTA (competencia bidireccional) con uno o más

anticuerpos descritos en la presente, por ejemplo, P1-061015, P1-061029, P1-068761, P1-068767 y VISTA.4;

- o contacta hVISTA a través de al menos uno o más de ácido glutámico, ácido aspártico o residuo de histidina que se ubica en CDR1, CDR2 o CDR3 de VH; y/o
- o tiene baja disposición a fármacos mediada por la diana, lo que lleva a un tiempo de residencia promedio (MRT) de al menos 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 horas, según lo medido, por ejemplo, de acuerdo con lo descrito en los Ejemplos.

142. Un anticuerpo aislado (Ab) que se une a hVISTA en condiciones ácidas, por ejemplo, a un pH de 6,5 con una K_D (y/o k_{off}) que es al menos 10 veces, 100 veces o 1.000 veces inferior a su K_D o k_{off} de unión a hVISTA bajo pH neutro o fisiológico (según lo medido, por ejemplo, por medio de uno de los ensayos descritos en los Ejemplos), donde el Ab:

- o inhibe la interacción entre hVISTA y (a) las células T y/o (b) PSGL-1 (por ejemplo, inhibe la interacción entre H153 y H154 de hVISTA con la SEQ ID NO: 1 y tirosinas de PSGL-1 Y46 y Y48);
- o mejora la activación de células T mediante, por ejemplo, la mejora de la proliferación de células T; mejora la producción de IFN- γ a partir de células T; y/o estimula la señalización de NF-KB mediada por el receptor de células T;
- o contacta VISTA a través de uno o más (por ejemplo, al menos 1-3, 1-5, 1-10, 5-10, 5-15 o todos) residuos energicamente importantes Y37, T39, R54, F62, H66, V117, I119 o S124, según lo determinado, por ejemplo, mediante el uso de la visualización de superficie de levadura y ensayo de NGS descritos en el Ejemplo 15; y la numeración es la del hVISTA maduro;
- o se une a la extensión de lámina β rica en histidinas de hVISTA, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, según lo descrito, por ejemplo, en los Ejemplos;
- o contacta H121, H122 y/o H123 of hVISTA maduro (distancia de 4.0 Ångström (Å) o menos), tal como a través de enlaces de hidrógeno, según lo determinado, por ejemplo, mediante cristalografía, según lo descrito, por ejemplo, en los Ejemplos;
- o se une a la Región 1: $_{57}$ LGPVDKGHDVTF $_{68}$ ([SEQ ID NO: 566](#)); Región 2:

- ⁸⁶RRPIRNLTQDL₉₇ ([SEQ ID NO: 567](#)); y Región 3:
¹⁴⁸VVEIRHHHSEHRVHGAME₁₆₅ ([SEQ ID NO: 568](#)) de hVISTA con la SEQ ID NO: 1, y opcionalmente donde la unión es más fuerte a la Región 2, como se determina mediante MS-HDX como se describe en el Ejemplo 21;
- o compite por la unión a hVISTA (competencia bidireccional) con uno o más anticuerpos descritos en la presente, por ejemplo, P1-061015, P1-061029, P1-068761, P1-068767 y VISTA.4;
 - o contacta hVISTA a través de al menos uno o más de ácido glutámico, ácido aspártico o residuo de histidina que se ubica en CDR1, CDR2 o CDR3 de VH; y/o
 - o tiene una baja disposición a fármacos mediada por la diana, lo que lleva a un tiempo de residencia promedio (MRT) de al menos 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 horas, según lo medido, por ejemplo, de acuerdo con lo descrito en los Ejemplos.
143. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-142, donde el anticuerpo tiene un punto isoeléctrico (pI) entre 6,5 y 6,8, según lo medido, por ejemplo, mediante icIEF.
144. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-143, donde el anticuerpo inhibe baja acumulación, por ejemplo, una acumulación que es similar o inferior a la de los anticuerpos '029, '761, '767 (P1-061015, P1-061029, P1-068761 o P1-068767, respectivamente), por ejemplo, según lo determinado en los Ejemplos.
145. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-144, donde el anticuerpo muestra una viscosidad que es similar o inferior a la de '029, '761 o '767, por ejemplo, según lo determinado en los Ejemplos.
146. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-145, donde el anticuerpo muestra un radio hidrodinámico que es similar o inferior al de '029, '761 o '767, por ejemplo, según lo determinado en los Ejemplos.
147. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-146, donde el anticuerpo exhibe una temperatura de fusión (T_{m1}) que es similar o más alta que la de '029, '761 o '767, por ejemplo, según se determinó en los Ejemplos.
148. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-147, donde el anticuerpo exhibe una cantidad de especies con peso molecular elevado que es similar o más baja que la de '029, '761 o '767, por ejemplo, según se determinó en los Ejemplos.

149. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-148, que es un anticuerpo IgG.
150. El anticuerpo aislado de la reivindicación 149, que es un anticuerpo IgG1, IgG2 o IgG4 (IgG4 opcionalmente con S228P).
151. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-150, donde el anticuerpo es un anticuerpo no efector, por ejemplo, carece de ADCC y/o CDC, y/o un anticuerpo que no se une considerablemente a uno o más FcγR, por ejemplo, FcγRIII.
152. El anticuerpo aislado de la reivindicación 151, donde la región constante comprende 1-5 mutaciones en una región constante de cadena pesada de tipo salvaje que reduce la función efectora del anticuerpo y/o la capacidad de unirse a uno o más FcγR, por ejemplo, FcγRIII, con respecto a la de una región constante de cadena pesada de tipo salvaje correspondiente.
153. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-152, donde la región constante del anticuerpo es IgG1,3, IgG1,1 o es una IgG1 con una sustitución P238K (por ejemplo, IgG1.P238K).
154. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-150, donde el anticuerpo tiene una función efectora y/o se une a uno o más FcγR, por ejemplo, FcγRIII.
155. El anticuerpo aislado de la reivindicación 154, donde el anticuerpo está afucosilado (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 afucosilado).
156. El anticuerpo aislado de la reivindicación 154 o 155, donde la región constante comprende 1-5 mutaciones aumentan la función efectora del anticuerpo y/o la capacidad de unirse a uno o más FcγR, por ejemplo, FcγRIII, con respecto a la región constante de tipo salvaje correspondiente.
157. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-156, que es un anticuerpo de longitud completa o un anticuerpo que comprende una cadena pesada de longitud completa (con o sin una lisina de extremo C) y una cadena ligera de longitud completa.
158. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-156, que es un fragmento de unión a antígeno del anticuerpo.
159. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-158, que es un anticuerpo multimérico (por ejemplo, dimérico o trimérico).
160. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-159, que está

enlazado (por ejemplo, covalentemente) con otra molécula.

161. El anticuerpo aislado de la reivindicación 160, donde la otra molécula es una etiqueta.
162. El anticuerpo aislado de la reivindicación 160 o 161, donde la otra molécula es un péptido.
163. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-162, que es un conjugado fármaco anticuerpo (ADC) o un anticuerpo activable.
164. Un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212.
165. Un ácido nucleico aislado que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212.
166. Una composición que comprende un ácido nucleico aislado que codifica la cadena pesada de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212 y un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo.
167. Una célula que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 164-166.
168. Un método para preparar un anticuerpo, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 167 en condiciones en las cuales se expresa el anticuerpo.
169. Una composición que comprende un anticuerpo aislado, un ácido nucleico, una composición o una célula de cualquiera de las reivindicaciones 1-168 y un portador farmacéuticamente aceptable.
170. La composición de la reivindicación 169, que comprende un segundo agente terapéutico.
171. La composición de la reivindicación 170, donde el segundo agente terapéutico es un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico.
172. La composición de la reivindicación 171, donde el segundo agente terapéutico es un agente inmunoestimulante que es un antagonista de una molécula inmunosupresora, por ejemplo, PD-1/PD-L1, CTLA-4 y LAG-3, o un agonista de una molécula inmunoestimulante, por ejemplo, GITR y OX40.
173. Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o un anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-172 o 206-212 que estimula una respuesta inmunitaria y/o es un anticuerpo antagonista de VISTA.
174. El método de la reivindicación 173, donde el sujeto tiene células positivas

VISTA, por ejemplo, en un tumor del cáncer.

175. El método de la reivindicación 174, donde las células son linfocitos infiltrantes VISTA positivos (por ejemplo, células T) o células mielomonocíticas.
176. El método de cualquiera de las reivindicaciones 173-175, donde el sujeto primero se somete a ensayo para detectar la presencia de células VISTA positivas en un tumor.
177. El método de cualquiera de las reivindicaciones 173-176, donde el método además comprende administrar una segunda terapia.
178. El método de la reivindicación 177, donde el segundo tratamiento es quimioterapia, radioterapia, cirugía o administración de un segundo agente.
179. El método de la reivindicación 178, donde el segundo tratamiento es un segundo agente y el segundo agente es un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico.
180. El método de la reivindicación 179, donde el segundo agente terapéutico es un agente inmunoestimulante que es un antagonista de una molécula inmunosupresora, por ejemplo, PD-1/PD-L1, CTLA-4 y LAG-3, o un agonista de una molécula inmunoestimulante, por ejemplo, GITR y OX40.
181. Un método para tratar una enfermedad infecciosa (por ejemplo, una enfermedad viral) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o un anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-172 o 206-212 que estimula una respuesta inmunitaria y/o es un antagonista de VISTA.
182. Un método para tratar una inflamación, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad injerto contra huésped o una enfermedad que se beneficia con la reducción de la respuesta inmunitaria, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-172 o 206-212 que inhibe una respuesta inmunitaria, por ejemplo, la activación de células T o es un agonista de VISTA.
183. Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una K_D de 10^{-7} M o menor, que comprende poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los

aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70-127 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor, y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una K_D de 10^{-7} M o menor.

184. Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 o menor con una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ o menor, que comprende poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70 o 35-127 de SEQ ID NO:2 a pH 6,5 o menor, y seleccionar el Ab o los Ab de ensayo que se unen al polipéptido con una k_{off} de $5 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ o menor.

185. Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 con una afinidad similar a la de pH 7,0 que comprende:

- a. poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo a pH 6,5 con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o que comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, o 35-70, o 35-127 de SEQ ID NO:2;
- b. poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido de (a); y
- c. seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una K_D de 10^{-7} M o menor a pH 6,5 y a pH 7,0.

186. Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une con mayor afinidad al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) a pH 6,5 que a pH 7,0 que comprende:

- a. poner en contacto un Ab de ensayo o una pluralidad de Ab de ensayo a pH 6,5 con un polipéptido que comprende hVISTA-ECD o un fragmento de este que comprende el dominio IgV de hVISTA-ECD o que comprende los aminoácidos 20-95, 20-70, 35-70, o 35-127 de SEQ ID NO:2;
- b. poner en contacto el Ab de ensayo o la pluralidad de Ab de ensayo a pH 7,0 con el polipéptido de (a); y
- c. seleccionar un Ab de ensayo si este se une al polipéptido con una K_D o una k_{off} al menos 2 veces menor a pH 6,5 que a pH 7,0.

187. Un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une específicamente al

dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende:

- a. identificar Ab que se unen específicamente a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor, tal como según los métodos de las realizaciones 183-186; y
- b. seleccionar los Ab de (a) que desencadenan o aumentan una respuesta inmunitaria en un modelo tumoral o que inhiben el crecimiento tumoral a pH 6,5 o menor.

188. El método de la realización 187, donde el paso (b) comprende medir la actividad de las células T.

189. El método de la realización 187 o 188, que además comprende medir el efecto anti-tumoral del Ab.

190. Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende:

- a. Proporcionar un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una afinidad que es menor que un valor deseado;
- b. sustituir 1 a 5 residuos de aminoácidos en la cadena ligera o pesada del Ab con un residuo de aminoácidos diferente (por ejemplo, con un residuo de ácido glutámico, ácido aspártico o histidina), donde los 1 a 5 residuos de aminoácidos son residuos de contacto con hVISTA-ECD, por ejemplo, uno o más de los residuos de aminoácidos 26, 30, 31, 32, 110 y 112 (que se muestra en la Tabla 24; numerados en las SEQ ID NOS: 67, 51 o 55;
- a. Determinar si el Ab obtenido en (b) tiene mayor afinidad por hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor en relación con el Ab de (a); y
- b. Repetir los pasos (a) - (c), una cantidad de vueltas suficientes para obtener un Ab que se une hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una K_D de 10^{-7} M o menor.

191. Un método para mejorar la eficacia anti-tumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende:

- a. Proporcionar un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una afinidad que es menor que un valor deseado;
- b. Preparar una genoteca de variantes del Ab de (a), donde cada variante comprende una sustitución de 1 a 5 residuos de aminoácidos en la cadena ligera o pesada del Ab con un residuo de aminoácidos diferente (por ejemplo, con un residuo de ácido glutámico, ácido aspártico o histidina), donde los 1

- a 5 residuos de aminoácidos son residuos en contacto con hVISTA-ECD, por ejemplo, uno o más residuos de aminoácidos 26, 30, 31, 32, 110 y 112 (que se muestran en la Tabla 24; numerados en las SEQ ID NOs: 67, 51 o 55;
- c. Seleccionar Ab de la genoteca de variantes de (b) que se unen a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menor con una K_D de 10^{-7} M o menor; y
 - d. Ensayar opcionalmente la eficacia antitumoral de los Ab de (c) en un modelo tumoral.
192. Un método para mejorar la farmacocinética de un anticuerpo que se une al dominio extracelular (ECD) de VISTA humano, que comprende mejorar la capacidad del anticuerpo para unirse a VISTA humano en condiciones ácidas, por ejemplo, a pH igual o menor que 6,5.
193. Un método para seleccionar un anticuerpo que se une a VISTA humano y tiene una semivida extendida (buenas propiedades farmacocinéticas), donde el método comprende seleccionar un anticuerpo que se une a VISTA humano en condiciones ácidas, por ejemplo, a pH igual o menor que 6,5.
194. Un método para mejorar la eficacia de los anticuerpos que se unen a VISTA humano (hVISTA), que comprende aumentar la cantidad de residuos de ácido aspártico, ácido glutámico y/o histidina en una o varias VH CDR del anticuerpo, para aumentar la unión de anticuerpo a hVISTA a pH ácido.
195. Un método para aislar anticuerpos que se unen a VISTA humano (hVISTA) y tienen una semivida prolongada en la sangre humana y/o estimulan las células T en un entorno tumoral, que comprende tamizar una genoteca de anticuerpos que se unen a hVISTA para detectar aquellos que se unen a pH ácido, pero no a pH neutro.
196. El método de cualquiera de las reivindicaciones 183-195, que comprende realizar una contra selección de aquellos anticuerpos que se unen a pH fisiológico.
197. El método de cualquiera de las reivindicaciones 183-196, que además comprende seleccionar los anticuerpos que son tanto antagonistas de VISTA como agonistas de VISTA.
198. El método de cualquiera de las reivindicaciones 183-197, que comprende seleccionar esos anticuerpos que inhiben la interacción entre VISTA y un correceptor de VISTA (por ejemplo, PSGL-1) y/o la interacción entre VISTA y células T y células mielomonocíticas.
199. El método de cualquiera de las reivindicaciones 183-198, que comprende seleccionar anticuerpos que tienen una o más de las propiedades de P1-068761 o

P1-068767.

200. Un método para mejorar la eficacia antitumoral de un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD), que comprende
- Proporcionar un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 7,0, pero no considerablemente a pH 6,5;
 - Sustituir 1 a 5 residuos de aminoácidos en la cadena pesada o ligera, por ejemplo, CDR del AB con un residuo de aminoácidos diferente, donde, por ejemplo, los 1 a 5 residuos de aminoácidos están en contacto con residuos con hVISTA-ECD, por ejemplo, uno o más de los residuos de aminoácidos 26, 30, 31, 32, 110 y 112 (que se muestran en la Tabla 24; numerados en las SEQ ID NOs: 67, 51 o 55;
 - Determinar si el Ab obtenido en (b) tiene mayor afinidad para hVISTA-ECD a pH 6,5 que pH 7,0 y/o determinar si el Ab obtenido en (b) tiene afinidad similar o mayor a pH 6,5 con respecto al anticuerpo original (anticuerpo de (a) y menor afinidad a pH 7,0 con respecto al anticuerpo de (a); y
 - Repetir las etapas (a) – (c) durante una cantidad de rondas suficientes para obtener un Ab que se une a hVISTA-ECD a pH 6,5 o menos con un K_D de 10^{-7} M o menos y se une a hVISTA-ECD a pH 7,0 o más con una K_D de 10^{-6} M o más.
201. Un método para detectar VISTA en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un anticuerpo VISTA de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212.
202. Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo aislado que se une a VISTA humano (hVISTA) e inhibe la actividad de hVISTA (por ejemplo, activación de células T) y un antagonista de la vía PD1/PD-L1, que da lugar al aumento de la cantidad de células T CD4+ y CD8+, por ejemplo, en un tumor del sujeto.
203. Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo aislado que se une a VISTA humano (hVISTA) e inhibe la actividad de hVISTA (por ejemplo, activación de células T) y un antagonista de la vía PD1/PD-L1, que da lugar a la reducción de la cantidad de células T agotadas y/o células T que expresan PD-1, LAG3 y/o TIM-3, por ejemplo, en un tumor del sujeto.
204. Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo aislado que se une a VISTA humano (hVISTA) e inhibe la

actividad de hVISTA (por ejemplo, activación de células T) y un antagonista de la vía PD1/PD-L1, que da lugar al aumento de la cantidad de células T CD4+ y CD8+, por ejemplo, en un tumor del sujeto y una reducción de la cantidad de células T agotadas y/o células T que expresan PD-1, LAG3 y/o TIM-3, por ejemplo, en un tumor del sujeto y/u otras características descritas en la presente.

205. El método de cualquiera de las reivindicaciones 202-204, donde el anticuerpo que se une a hVISTA es un anticuerpo descrito en la presente, tal como un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-163 o 206-212.

206. El anticuerpo, la composición o un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-205, donde el anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, 1-5, 5-10, 10-15, 10-20 o 15-20) interacciones con hVISTA que se enumeran en la Tabla 24.

207. Un anticuerpo, composición o método de cualquiera de las reivindicaciones 1-206, donde el anticuerpo comprende un ácido glutámico, ácido aspártico o histidina en una o más posiciones 26, 30, 31, 110, 111 y 112 (por ejemplo, los residuos de contacto identificados mediante cristalografía en la Tabla 24), donde la numeración concuerda con la de las SEQ ID NOs: 67, 51 y 55.

208. Un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5 y opcionalmente no de manera significativa a pH 7,0, donde el anticuerpo comprende un ácido glutámico, ácido aspártico o histidina en una o más de las posiciones 26, 30, 31, 110, 111 y 112 (por ejemplo, los residuos de contacto identificados mediante cristalografía en la Tabla 24), donde la numeración concuerda con la de las SEQ ID NOs: 67, 51 y 55.

209. El anticuerpo, la composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-208, donde el anticuerpo no comprende la región variable de cadena pesada de cualquiera de P1-069059, P1-069061, P1-069063, P1-069065, P1-069067, P1-069071, P1-069073, P1-069075, P1-069077, P1-068761, P1-068767, P1-068773, P1-068765, P1-061029, P1-068757, P1-068771, P1-068775, P1-068769, P1-068759, P1-068763, P1-061015, P1-068748, P1-068744, P1-068736, P1-068752, P1-068740, P1-068742, P1-068746, P1-068750, P1-068738, P1-068754, P1-069293, P1-069298, P1-069302, P1-069312, P1-069309, P1-069307, P1-070864, P1-070866, P1-070868, P1-070870, P1-070872, P1-070874, P1-070876, P1-070878, P1-070880, P1-070882, P1-070884, P1-070886, P1-070888, P1-070890, P1-070892, P1-070894, P1-070896, P1-070898, P1-070900, P1-070902, P1-070904, P1-070906, P1-070908, P1-070910,

P1-070912, P1-070914, P1-070916, P1-070918, P1-070920, P1-070922, P1-070924, P1-070926, P1-070928, P1-070930, P1-070932 (es decir, las SEQ ID No: 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 115, 119, 123, 127, 131, 135, 139, 143, 147, 151, 155, 159, 185, 189, 193, 197, 201, 205, 209, 213, 217, 221, 225, 229, 233, 237, 241, 245, 249, 253, 257, 261, 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309, 313, 317, 321), o no comprende la región variable de cadena pesada de cualquier anticuerpo descrito en la publicación internacional WO2018/169993.

210. El anticuerpo, la composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-209, donde el anticuerpo inhibe la interacción entre el dominio extracelular (ECD) de hVISTA y PSGL-1.

211. El anticuerpo, la composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-210, donde el anticuerpo compite por la unión al ECD de hVISTA con un anticuerpo descrito en la presente (por ejemplo, usando BLI descrito en la presente), tales como '761 y '767, y/o que se une a ECD de hVISTA mediante los mismos residuos de aminoácidos que un anticuerpo descrito en la presente, tales como '761 y '767.

212. El anticuerpo, la composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-211, donde el anticuerpo interactúa con la tríada de histidina (H121, 122 y 123 de hVISTA maduro), como se determina mediante cristalografía de rayos X, por ejemplo, como se determina en la presente.