

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA, en donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D que es al menos 10 veces menor que su K_D en condiciones fisiológicas, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende:

posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 55; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 51; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 87; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 91; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 63; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 83; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 59; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 79; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 11; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 15; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 19, P1-069065 (posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 23; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 27; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 31; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 35; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 39; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 43; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 47; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 193; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 201; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 197; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 213; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 185; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 237; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 257; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 245; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 241; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 205; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 253; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 217; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 249; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 261; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 189; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 221; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 225; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 209; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 229; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 233; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 317; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 269; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 289; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 321; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 281; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 273; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 285; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 309; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 265; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 301; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 297; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 293; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 313; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 277; o posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 305, y

en donde el anticuerpo además comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las posiciones 24-35, 51- 57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90% idéntica a la: SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 193, SEC ID NO: 201, SEC ID NO: 197, SEC ID NO: 213, SEC ID NO: 185, SEC ID NO: 237, SEC ID NO: 257, SEC ID NO: 245, SEC ID NO: 241, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 281, SEQ ID SEC ID NO: 273, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 277 o SEQ ID NO: 305.

3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de: SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 277 o SEQ ID NO: 305.

4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90% idéntica a la de la SEQ ID NO: 68.

5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68.

6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA, en donde el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una K_D que es al menos 10 veces menor que su K_D en condiciones fisiológicas, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende: posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 107, posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 131, posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 103, posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 99, posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 111, o posiciones 26-35, 50-66 y 99-110 de SEQ ID NO: 135, y en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las posiciones 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 96.

7. El anticuerpo aislado de la reivindicación 6, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90% idéntica a la de SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 111 o SEQ ID NO: 135.

8. El anticuerpo aislado de la reivindicación 6, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 111 o SEQ ID NO: 135.

9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90% idéntica a la de SEQ ID NO: 96.

10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

11. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo se une a la región rica en histidina de hVISTA en condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5.

12. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo compite o compite de forma cruzada por la unión a hVISTA con uno o más anticuerpos que comprenden un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 43, SEC ID NO: 47, SEC ID NO: 193, SEC ID NO: 201, SEC ID NO: 197, SEC ID NO: 213, SEC ID NO: 185, SEC ID NO: 237, SEC ID NO: 257, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 225, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 277 o SEQ ID NO: 305 y

una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; o en donde el anticuerpo compite o compite de forma cruzada por la unión a hVISTA con un anticuerpo que comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 111, o SEQ ID NO: 135 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

13. El anticuerpo aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo no se une a hVISTA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 en la que se han mutado uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos de SEQ ID NO: 2: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127.

14. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que es un anticuerpo IgG.
15. El anticuerpo aislado de la reivindicación 14, que es un anticuerpo IgG1, IgG2 o IgG4 humano.
16. El anticuerpo aislado de la reivindicación 15, que es un anticuerpo IgG4 humano con una sustitución S228P en la región constante de la cadena pesada.
17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada sin función efectora.
18. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende 1-5 mutaciones que reducen la función efectora del anticuerpo.
19. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 163, 182, 183 o 184, o que es una IgG1 humana con una sustitución P238K.
20. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada con función efectora.
21. El anticuerpo aislado de la reivindicación 20, en donde el anticuerpo está afucosilado (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 afucosilado).
22. El anticuerpo aislado de la reivindicación 20 o 21, en donde la región constante de la cadena pesada comprende 1-5 mutaciones que potencian la función efectora del anticuerpo.
23. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que es un anticuerpo de longitud completa.
24. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que es un fragmento de unión a antígeno.
25. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, que es un anticuerpo multimérico (por ejemplo, dimérico o trimérico).
26. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, que está unido covalentemente o no covalentemente a otra molécula.
27. El anticuerpo aislado de la reivindicación 26, en donde la otra molécula es un marcador.
28. El anticuerpo aislado de la reivindicación 26 o 27, en donde la otra molécula es un péptido.

29. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC).
30. Un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-25.
31. Un ácido nucleico aislado que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-25.
32. Una composición que comprende un ácido nucleico que codifica la cadena pesada de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 y un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo.
33. Una célula que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 30 o 31 o la composición de la reivindicación 32.
34. Un método para obtener un anticuerpo, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 33 en condiciones en las que se expresa el anticuerpo.
35. Una composición que comprende un anticuerpo aislado, ácido nucleico, composición o célula de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.