

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprende respectivamente las CDR de la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de P1-070976 (SEQ ID NOs: 509-511 y 500-502, respectivamente), P1-070976_H95D (SEQ ID NOs: 512-514 y 500-502, respectivamente), VISTA.4 (SEQ ID NOs: 503-505 y 500-502, respectivamente), P1-065333 (SEQ ID NOs: 506-508 y 500-502, respectivamente), o P1-070976_E97P (SEQ ID NOs: 515-517 y 500-502, respectivamente), donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5.

2. El anticuerpo aislado de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idéntica a la VH de P1-070976 (SEQ ID NO: 474), P1-070976_H95D (SEQ ID NO: 477), VISTA.4 (SEQ ID NO: 492), P1-065333 (SEQ ID NO: 473), o P1-070976_E97P (SEC ID NO: 478);

en donde el anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idéntica a la VL de P1-070976, P1-070976_H95D, VISTA.4, P1-065333 o P1-070976_E97P (correspondiente a SEQ ID NO: 493 o SEQ ID NO: 479); o

en donde el anticuerpo comprende una VH y una VL que son al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idénticas a la VH y la VL de P1-070976 (SEQ ID NOs: 474 y 479 o SEQ ID NOs: 474 y 493), P1-070976_H95D (SEQ ID NOs: 477 y 479 o SEQ ID NO: 477 y 493), VISTA.4 (SEQ ID NO: 492 y 479 o SEQ ID NO: 492 y 493), P1-065333 (SEQ ID NOs: 475 y 479 o SEQ ID NOs: 475 y 493), o P1-070976_E97P (SEQ ID NOs: 478 y 479 o SEQ ID NO: 478 y 493).

3. El anticuerpo aislado de la Reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo comprende la VH de P1-070976 (SEQ ID NO: 474), P1-070976_H95D (SEQ ID NO: 477), VISTA.4 (SEQ ID NO: 492), P1-065333 (SEQ ID NO: 473), o P1-070976_E97P (SEQ ID NO: 478); en donde el anticuerpo comprende la VL de P1-070976, P1-070976_H95D, VISTA.4, P1-065333 o P1-070976_E97P (con o sin A64G) (correspondiente a SEQ ID NO: 493 (sin A64G) o SEQ ID NO: 479 (con A64G)); o

en donde el anticuerpo comprende la VH y la VL (con o sin A64G en la VL) de P1-070976 (SEQ ID NOs: 474 y 479 o SEQ ID NOs: 474 y 493), P1-070976_H95D (SEQ ID NOs: 477 y 479 o SEQ ID NOs: 477 y 493), VISTA.4 (SEQ ID NOs: 492 y 479 o SEQ ID NO: 492 y 493), P1-065333 (SEQ ID NOs: 475 y 479 o SEQ ID NO: 475 y 493), o P1-070976_E97P (SEQ ID NOs : 478 y 479 o SEQ ID NOs: 478 y 493), en donde la VL comprende

opcionalmente una sustitución A64G.

4. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) que es al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idéntica a la HC de P1-070976.IgG1.3 (SEQ ID NO: 476), P1-070976_H95D.IgG1.3 (SEQ ID NO: 480), VISTA.4.IgG1.3 (SEQ ID NO: 491), P1-06533.IgG1.3 (SEQ ID NO: 475), o P1-070976_E97P.IgG1.3 (SEQ ID NO: 481);

en donde el anticuerpo comprende una cadena ligera (LC) que es al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idéntica a la LC de P1-070976.IgG1.3, P1-070976_H95D.IgG1.3, VISTA.4.IgG1.3, P1-06533.IgG1.3 o P1-070976_E97P.IgG1.3, con o sin sustitución A64G en la VL; o en el que el anticuerpo comprende una HC y una LC que son al menos 90%, al menos 95%, al menos 97% o al menos 99% idénticas a la HC y la LC (con o sin A64G en VL) de P1-070976.IgG1.3 (SEQ ID NO: 476 y 494 o SEQ ID NO: 476 y 482), P1-070976_H95D.IgG1.3 (SEQ ID NO: 480 y 494 o SEQ ID NO: 480 y 482), VISTA.4.IgG1.3 (SEQ ID NO: 491 y 494 o SEQ ID NO: 491 y 482), P1-06533.IgG1.3 (SEQ ID NO: 475 y 494 o SEQ ID NO: 475 y 482), o P1-070976_E97P.IgG1.3 (SEQ ID NO: 481 y 494 o SEQ ID NO: 481 y 482).

5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que el anticuerpo comprende la HC de P1-070976.IgG1.3 (SEQ ID NO: 476), P1-070976_H95D.IgG1.3 (SEQ ID NO: 480), VISTA.4.IgG1.3 (SEQ ID NO: 491), P1-06533.IgG1.3 (SEQ ID NO: 475) o P1-070976_E97P.IgG1.3 (SEQ ID NO: 481);

en donde el anticuerpo comprende la LC de P1-070976.IgG1.3, P1-070976_H95D.IgG1.3, VISTA.4.IgG1.3, P1-06533.IgG1.3, o P1-070976_E97P.IgG1.3 (con o sin A64G en VL) (SEQ ID NO: 494 (sin A64G) o SEQ ID NO: 482 (con A64G); o

en donde el anticuerpo comprende la HC y la LC (con o sin A64G en VL) de P1-070976.IgG1.3 (SEC ID NO: 476 y 494 o SEC ID NO: 476 y 482), P1-070976_H95D.IgG1.3 (SEQ ID NO: 480 y 494 o SEQ ID NO: 480 y 482), VISTA.4.IgG1.3 (SEQ ID NO: 491 y 494 o SEQ ID NO: 491 y 482), P1-06533.IgG1.3 (SEQ ID NO: 475 y 494 o SEQ ID NO: 475 y 482), o P1-070976_E97P.IgG1.3 (SEC ID NO: 481 y 494 o SEC ID NO: 481 y 482).

6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hVISTA e inhibe la activación de células T mediada por VISTA, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende las secuencias VH CDR1, CDR2 y CDR3 y VL CDR1, CDR2 y CDR3 de P1-070976 (SEQ ID NOs: 509-511 y 500-502, respectivamente), P1-070976_H95D (SEQ ID NOs: 512-514 y 500-502, respectivamente), VISTA.4 (SEQ ID NOs: 503-505 y 500-502, respectivamente), P1-065333 (SEQ ID NOs: 506-508 y 500-502, respectivamente), o P1-070976_E97P (SEQ ID NOs: 515-517 y 500-502, respectivamente).

7. El anticuerpo aislado de la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 474, 477, 463, 473, 478 o 492, con o sin un péptido señal.

8. El anticuerpo aislado de la Reivindicación 6 o 7, en donde el anticuerpo comprende una VL que comprende las SEQ ID NO: 493, 479, 464 o 471, con o sin un péptido señal.
9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 6 a 8, que comprende una región constante de cadena pesada que comprende IgG1.3 (SEQ ID NO: 163), una IgG1 de tipo salvaje (SEQ ID NO: 182), una IgG2 de tipo salvaje, una IgG3 de tipo salvaje, una IgG4 de tipo salvaje, una IgG4 de tipo salvaje que comprende S228P, IgG1.1 (SEQ ID NO: 183), IgG1.P238K (SEQ ID NO: 184), con o sin una lisina C-terminal.
10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 6 a 9, que comprende una HC que comprende las SEQ ID NO: 476, 480, 475, 491 o 481, con o sin un péptido señal.
11. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 10, que comprende una cadena ligera que comprende la SEC ID N°: 482, 472 o 494, con o sin un péptido señal.
12. El anticuerpo aislado de la Reivindicación 166, que comprende cadenas pesada y ligera, que comprenden o consisten en:
 - (a) SEQ ID NO: 476 y SEQ ID NO: 482 o 472, respectivamente;
 - (b) SEQ ID NO: 476 y SEQ ID NO: 494, respectivamente;
 - (c) SEQ ID NO: 480 y SEQ ID NO: 482 o 472, respectivamente;
 - (d) SEQ ID NO: 480 y SEQ ID NO: 494, respectivamente;
 - (e) SEQ ID NO: 475 y SEQ ID NO: 482 o 472, respectivamente;
 - (f) SEQ ID NO: 475 y SEQ ID NO: 494, respectivamente;
 - (g) SEQ ID NO: 491 y SEQ ID NO: 482 o 472, respectivamente;
 - (h) SEQ ID NO: 491 y SEQ ID NO: 494, respectivamente;
 - (i) SEQ ID NO: 481 y SEQ ID NO: 482 o 472, respectivamente; o
 - (j) SEQ ID NO: 481 y SEQ ID NO: 494, respectivamente.
13. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo aislado tiene una o más de las siguientes propiedades:
 - (a) se une específicamente a hVISTA en condiciones ácidas, pero no de manera significativa en condiciones neutras o fisiológicas;
 - (b) 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.
 - (c) se une a hVISTA en condiciones ácidas con una k_{off} que es al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces más baja que su k_{off} en condiciones neutras o fisiológicas;
 - (d) inhibe la unión de hVISTA a linfocitos T humanos en condiciones que tienen un pH menor que pH 7,0;

en donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones neutras son condiciones que tienen un pH de 7,0, y donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4.

14. Un ácido nucleico aislado o un conjunto de al menos dos ácidos nucleicos aislados que codifica un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

15. Una célula que comprende el ácido nucleico aislado de la Reivindicación 14.

16. Un método para preparar un anticuerpo, que comprende cultivar la célula de la Reivindicación 15 en condiciones en las cuales se expresa el anticuerpo.

17. Una composición que comprende un anticuerpo aislado, un ácido nucleico o una célula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 3 a 140, 142, 143 y 147 a 171;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 a 12;
- las nuevas Reivindicaciones 13 a 17 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2, 141 y 144 a 146
- en la nueva Reivindicación 13 se incorpora la materia reclamada en las Reivindicaciones 3, 14 a 17, 50, 51, 53 y 55
- en la nueva Reivindicación 14 se introduce la expresión “*o un conjunto de al menos dos ácidos nucleicos asilados*;
- en la nueva Reivindicación 17 se elimina la expresión “*una composición*”.