

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0012415**, solicitud de patente de invención a favor de **FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**. Título: **ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A PH ÁCIDO**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 5666 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 26 de mayo de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título

En primer lugar, con relación al título de la solicitud, contrario a lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo anterior, disiento de los argumentos del Señor Examinador y de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

2. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 2, 5, 15, 28 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. De conformidad con esto, la dependencia y numeración de las reivindicaciones han sido modificadas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar las referencias a “ácidas”, “donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5”. Adicionalmente, ahora se establece que las condiciones para el anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células TT (hVISTA) tienen un pH de 6.0 a 6.5.
- La reivindicación 4 (nueva reivindicación 3 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para establecer que las condiciones “tienen un pH de 6.0 a 6.5”.

Asimismo, se ha eliminado la referencia al término “ácidas” y a “donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6.0 a 6.5”. Adicionalmente, en cuanto a la mención de las SEC ID NO, ha sido modificada de tal forma que las SEC ID NO ahora mencionadas son: 51, 55, 193, 269, 289, 273.

- La reivindicación 9 (nueva reivindicación 7 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para especificar explícitamente lo siguiente:
 - a. se une específicamente a hVISTA en condiciones que tiene un pH de 7.35-7.45 pero no se une significativamente a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 7.0
 - b. b. se une a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 7.35-7.45 con una KD de 10 a 1000 veces menor que su KD en condiciones que tiene un pH de 7.0
 - c. se une a hVISTA en condiciones que tiene un pH de 7.35-7.45 ácidas con un koff que es de 5 a 1000 veces menor que su koff en condiciones que tienen un pH de 7.0

Adicionalmente, los literales k, l han sido eliminados de esta reivindicación.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

3. Claridad de las Reivindicaciones

i) El Examinador establece que las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son claras porque mencionan “*en donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5*” pero esta no es una característica técnica esencial del anticuerpo, se sugiere que se reemplace por las características técnicas esenciales del anticuerpo.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 1, 4 (nuevamente numeradas como 1, 3 respectivamente) han sido modificada para recitar en el preámbulo de la reivindicación que los anticuerpos se unen a hVISTA en condiciones que tienen pH 6,0 a 6,5, y por lo tanto, la frase objetada por el Examinador ha sido eliminada.

Por otro lado, en cuanto a la reivindicación 9 (nueva reivindicación 7 debido al cambio de numeración), me permito señalar que ha sido modificada con el propósito de modificar las características enunciadas en los literales a, b y c, alusivos a las condiciones idóneas de pH para obtener las propiedades allí enunciadas. En este sentido, me permito establecer que estas características incluidas en las reivindicaciones objetadas son esenciales y son parte de los elementos que solucionan el problema técnico planteado por esta invención. Por consiguiente, las objeciones al respecto han sido superadas.

ii) El Examinador asegura que las reivindicaciones 2 y 5 no son claras porque mencionan “*comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la de la SEC ID NO: (...)*” pero no es claro a que se refiere al menos el 90%, 95%, 98% o 99% de identidad con las secuencias mencionadas pues esto generaría un sinnúmero de opciones de secuencia que no han sido exploradas por el solicitante.

Se sugiere eliminar dichos porcentajes y únicamente mencionar las SEQ ID NO: las cuales comprende la VH y VL del anticuerpo.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 2 y 5 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones al respecto han sido superadas.

iii) El Examinador dispone que la a reivindicación 4 carece de sustento porque reclama un anticuerpo cuyo VH comprende una o dos sustituciones de K16R y T84A pero en el capítulo descriptivo no se evidencia que todas las secuencias reclamadas en la reivindicación hayan sido modificadas con dichas sustituciones y, por tanto, esto generaría opciones de VH que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y mencionar únicamente la SEQ ID NO; que comprenden dichas sustituciones, adicionalmente, deberían nombrarse como tal las SEQ ID NO: que ya comprenden dichas modificaciones pues las mismas si son nombradas en el capítulo descriptivo. Así mismo, no es claro porque menciona “modificado por uno o ambos de sustituciones K16R y T84A” pero esto no es claro, se sugiere cambiar por “modificado comprendiendo una o ambas sustituciones de las seleccionadas de K16R y T84A”. Adicionalmente, reclama diferentes combinaciones entre la VH y la VL que genera un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, se sugiere incluir únicamente las combinaciones que encuentran sustento en la descripción.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 4 (renumerada como reivindicación 3) ha sido modificada para enumerar únicamente las secuencias probadas con las mutaciones citadas, como sugirió el Examinador. Esta modificación encuentra sustento en el Ejemplo 17, páginas 260-262 de la memoria descriptiva de la solicitud. Adicionalmente, me permito manifestar que el lenguaje utilizado en esta reivindicación, así como en las reivindicaciones restantes, es el que normalmente se le da en el área técnica de esta solicitud y por consiguiente es completamente claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia. Por lo tanto, considero que las objeciones al respecto han sido superadas.

iv) El Examinador asegura que la reivindicación 9 no es clara porque menciona “en la sangre periférica de un sujeto al que se administra” pero esto hace alusión a un método de tratamiento, se sugiere eliminar esta frase de la reivindicación y todo lo relacionado con métodos de tratamiento.

Para dar respuesta a la anterior objeción, me permito señalar que la reivindicación 9 (nueva reivindicación 7 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para eliminar la materia contenida en los literales k y l que mencionaban la expresión objetada por el Examinador. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

v) El Examinador asegura que la reivindicación 15 no es clara porque menciona “donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada que comprende 1-5 mutaciones” pero no menciona cuales son dichas mutaciones. Se sugiere mencionar las mutaciones de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 15 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

vi) El Examinador considera que las reivindicaciones 27 a 29 o son claras porque mencionan “que comprende un segundo agente” pero no definen cual es el segundo agente, se sugiere indicar cual es el segundo agente de acuerdo con los sustentado en el capítulo descriptivo.

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito manifestar que la reivindicación 27 no comprende la materia señalada por el Examinador. Por lo tanto, se asume que la mención de la reivindicación 27 en esta objeción corresponde a un error por parte del Examinador.

Por otro lado, en cuanto a la reivindicación 28, me permito señalar que esta reivindicación ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada. Adicionalmente, en cuanto a la reivindicación 29 (nueva reivindicación 25), me permito resaltar que ésta ha sido modificada para eliminar la referencia al “segundo agente terapéutico” y ahora especifica que la composición de la reivindicación 24 comprende un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico. En consecuencia, las objeciones al respecto han sido superadas.

vii) El Examinador señala que el capítulo reivindicatorio no es claro porque tiene excesivas reivindicaciones que reclaman únicamente resultados a alcanzar y no mencionan nada de las características técnicas esenciales del anticuerpo.

Con referencia a lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que las reivindicaciones 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 7 y 8 debido al cambio de numeración) dependen de las reivindicaciones 1-6 y 1-7 respectivamente en donde las reivindicaciones independientes 1 y 3 (nueva numeración) enumeran características estructurales y técnicas particulares de los anticuerpos. Como tal, las reivindicaciones 9 y 10 simplemente definen con más detalle ciertos atributos funcionales de los anticuerpos reivindicados y, por lo tanto, es completamente claro que las reivindicaciones son claras y concisas al definir características esenciales adicionales a las ya mencionadas. De hecho, la función de las reivindicaciones dependientes es evitar repetir innecesariamente todas las características de nueva para cada reivindicación y por lo tanto pueden referirse a características particulares de algún elemento de la invención.¹ Por lo tanto, es evidente que estas reivindicaciones no comprenden resultados a alcanzar, sino características fundamentales que permiten a cualquier persona versada en la materia entender el alcance de las mismas. En este sentido, respetuosamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto y aceptar las modificaciones realizadas.

4. Novedad

El Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 2-3 y 5-30 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento NC2019/0010943 (D1).

En este sentido, el Señor Examinador asegura que las características esenciales de dichas reivindicaciones ya habían sido divulgadas previamente en el documento D1, y en consecuencia, la materia reclamada carece de novedad.

¹ 2.6.4.2 Reivindicaciones dependientes, Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad.

Ante los anteriores señalamientos, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho en el hecho que la materia reclamada por el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial difiere de las enseñanzas de D1 en distintos aspectos, y más aun considerando las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio.

Particularmente, el examinador alega que la región variable de la cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 527 citada en la reivindicación 1 corresponde a los residuos 26-35 de SEQ ID NO: 185 de D1 y que las CDR de cadena pesada 2 y 3 de SEQ ID NO: 527 de la reivindicación 1 corresponden a los residuos 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 67 en D1. De igual forma, el Examinador también alega que la SEQ ID NO: 68 de la presente reivindicación 1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 68 de D1, **cuando D1 no enseña ni sugiere los anticuerpos reivindicados por el Capítulo Reivindicatorio Modificado y aquí adjunto con las CDR citadas**. De hecho, **las secuencias a las que apunta el examinador en D1 provienen de dos secuencias de cadena pesada de anticuerpo diferentes** (SEQ ID NO: 185 para CDR1 de cadena pesada y SEQ ID NO: 67 para CDR2 y CDR3 de cadena pesada) lo cual no es correcto. El arte previo debería indicar **un único anticuerpo con todas las secuencias reclamadas** para poder afectar la novedad del anticuerpo aquí reclamado. Consideramos que la lectura que hace su despacho en cuanto a la novedad del anticuerpo aquí reivindicado es errada.

Así las cosas, esto no es suficiente para anticipar las secuencias enumeradas en la SEQ ID NO: 527 en la reivindicación 1. Es más, una persona versada en la técnica de la presente solicitud no mezclaría ni emparejaría porciones de dos secuencias de cadena pesada de **anticuerpos diferentes**, sino que consideraría que cada secuencia de cadena pesada es distinta. Además, el documento **D1 no describe ningún anticuerpo aislado** que se una a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 6.0 a 6.5 y **que comprenda en un único anticuerpo todas y cada una de las secuencias de la región determinante de complementariedad de la región VH CDR1, CDR2 y CDR3 del anticuerpo P1-061029 Y32E (SEQ ID NO: 527) en combinación.**

Por lo tanto, tal y como se enseña en la descripción de esta solicitud, los inventores de la misma descubrieron aminoácidos específicos que contribuyeron a mejoras en la afinidad de pH ácido VISTA en los anticuerpos reivindicados (págs. 245-248 de la descripción). Por lo tanto, sin ninguna sugerencia proporcionada por D1, el experto en la materia tampoco habría llegado a los anticuerpos reivindicados, y cualquier afirmación contraria se basaría en la divulgación de la presente solicitud, resultado en un sesgo retrospectivo, que es completamente inadmisibile.

Además, de igual forma me permito señalar que las reivindicaciones de esta solicitud cubren materia que se divulga al menos en los documentos de prioridad US 62/696,597 y US 62/733,462 de la presente solicitud, presentados el 11 de julio y el 19 de septiembre de 2018 respectivamente. En contraste, D1 no se publicó sino hasta el 20 de septiembre de 2018, el cual tampoco divulga la misma materia de la reivindicación 1 y, por extensión, de cualquiera de sus reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, D1 de ninguna forma podría afectar el requerimiento de novedad cuando dicho documento ***no define las mismas características de los anticuerpos de esta solicitud tal y como se encuentran reclamados en la presente solicitud.*** Por lo que el documento D1 no anticiparía de ninguna manera el alcance reivindicado de la presente invención.

En consecuencia, me permito manifestar que, en cuanto al requerimiento de novedad, la Guía de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada **no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica**.² En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Señor Examinador.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud, la consideración de las modificaciones hechas a las reivindicaciones y por lo tanto la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

5. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 8990.

ii) Inicialmente, me permito señalar que la reivindicación 4 (nueva reivindicación 3 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para especificar lo siguiente:

“Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones que tienen pH de 6.0 a 6.5, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEC ID NO: 51, SEC ID NO: 55, SEC ID NO: 193, SEC ID NO: 269, SEC ID NO: 289 o SEC ID NO: 273 modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A y donde el anticuerpo comprende una VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEC ID NO: 68”

Considerando las anteriores modificaciones, me permito señalar que nada en D2 enseña o sugiere las secuencias enumeradas en la reivindicación 4 (numerada como reivindicación 3 debido a las modificaciones efectuadas). Además, no hay nada en D2 que contemple la producción de anticuerpos anti-hVISTA que se unan a VISTA humano en condiciones que tengan un pH de 6,0 a 6,5, como se indica en la reivindicación 4. Es más, los anticuerpos de la reivindicación 4 no son simplemente alternativas a los anticuerpos mencionados en D2. De hecho, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que los inventores de esta solicitud demostraron que la conformación de hVISTA a pH en el rango de 6,0 a 6,5 presente en un microambiente tumoral difiere de la que se encuentra en condiciones neutras o fisiológicas de pH de 7,0 a 7,4 (Descripción págs. 216-222), lo cual no fue divulgado ni enseñado por D2 y constituye un efecto técnico sorprendente no reconocido por el Examinador en su examen técnico.

En este punto me permito resaltar que los anticuerpos actualmente reivindicados, como se indica en la reivindicación 4, se unen fuertemente a hVISTA en condiciones de pH de 6,0 a 6,5, lo que otorga a los anticuerpos reivindicados la clara ventaja de unirse en microambientes ácidos, como lechos tumorales o sitios de inflamación.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

De igual forma se ha demostrado que los anticuerpos enumerados en la reivindicación 4, por ejemplo, se unen a VISTA humano con una afinidad entre 200 y 10.000 veces mayor a pH ácido que a pH fisiológico (Descripción, págs. 260-266), en donde particularmente, la Tabla 22 muestra que los anticuerpos reivindicados se unen a VISTA humano con una mayor afinidad en pH 6,0 que en pH 7,4. En este sentido, dado que los inventores encontraron que VISTA es un inmunorreceptor ácido selectivo de pH (ver Ejemplos 2-6), se espera que los anticuerpos que se unen fuertemente a las proteínas hVISTA en rangos de pH ácidos sean más efectivos para inhibir la actividad de VISTA en tumores que los anticuerpos que no muestran este patrón de unión en particular. En consecuencia, un experto en la materia que simplemente busque anticuerpos alternativos a los de D2 no obtendría ninguno de los anticuerpos reivindicados en la reivindicación 4. Por lo tanto, es evidente que esta reivindicación es inventiva sobre las enseñanzas de D2.

Así las cosas, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que la deducción del problema técnico a solucionar no es: *¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D2 con el fin de obtener otro alternativo?*, sino *¿Cómo mejorar las enseñanzas de D2 para obtener un anticuerpo que se una fuertemente a hVISTA en condiciones de pH de 6,0 a 6,5, lo que permite que estos anticuerpos comprendan la ventaja de unirse en microambientes ácidos, como lechos tumorales o sitios de inflamación ?*

En este punto me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, nada en las enseñanzas de D2 podrían derivar en la materia tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado a este memorial de respuesta.

Por lo tanto, D2 no puede ser considerado como el estado del arte más cercano a la invención aquí reivindicada. Así, la reivindicación 4 es completamente inventiva sobre D2.

Es más, aceptar el estándar de nivel inventivo del Señor Examinador y de la SIC, equivaldría a destruir el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman en las mejoras específicas a lo que se ya conoce. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable.

En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del documento citado, pues siguiendo las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Tasa Oficial.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) en condiciones que tienen un pH de 6.0 a 6.5, en donde el anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende:
 - a. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 491;
 - b. residuos 26-35, 50-66, i 99-112 de SEQ ID NO: 503;
 - c. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 515;
 - d. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 527; o
 - e. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 539y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 515, SEQ ID NO: 527 o SEQ ID NO: 539.
3. Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones que tienen pH de 6.0 a 6.5, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 289 o SEQ ID NO: 273 modificado por uno o ambos de K16R y sustituciones T84A y donde el anticuerpo comprende una VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68.
4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68.
5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo se une a hVISTA en el que hVISTA comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 o 2, pero en donde el anticuerpo 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.
6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el anticuerpo inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1, y donde el anticuerpo entra en contacto con hVISTA den uno o más aminoácidos energéticamente importantes seleccionados de: (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 usando la visualización de superficie de levadura y donde la numeración es la del hVISTA maduro.

7. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo tiene una o más de las siguientes propiedades:
- a. se une específicamente a hVISTA en condiciones que tiene un pH de 7.35-7.45, pero no se une significativamente a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 7.0;
 - b. se une a hVISTA en condiciones que tienen un pH de 7.35-7.45 con una K_D de 10 a 1000 veces menor que su K_D en condiciones que tiene un pH de 7.0;
 - c. se une a hVISTA en condiciones que tiene un pH de 7.35-7.45 con un k_{off} que es de 5 a 1000 veces menor que su k_{off} en condiciones que tienen un pH de 7.0;
 - d. inhibe la unión de hVISTA a las células T humanas en condiciones que tienen un pH inferior a pH 7,0;
 - e. inhibe la unión de hVISTA a huPSGL-1 y/o compite con huPSGL-1 para unirse a Hvista en condiciones que tienen un pH de menos de pH 7,0.
 - f. inhibe la unión de hVISTA a los proteoglicanos de sulfato de heparán;
 - g. inhibe la unión de hVISTA a proteoglicanos de sulfato de heparán en condiciones que tienen un pH inferior a pH 7,0;
 - h. estimula o mejora la activación de las células T, como se evidencia mediante la mejora de la proliferación de células T; potenciar la producción de IFN- γ a partir de células T; y/o estimular la señalización de NF-kB mediada por el receptor de células T en condiciones que tienen un pH de menos de pH 7,0;
 - i. reduce la adhesión célula-célula mediada por VISTA;
 - j. tiene un tiempo medio de residencia (TRM) de 100-700 horas en macacos Cynomolgus;
 - k. se une a o cerca de la región rica en histidina de hVISTA;
 - l. se une en o cerca de la región rica en histidina de hVISTA, en condiciones que tienen un pH de 6,0-6,5;

- m. se une al bucle FG de hVISTA;
- n. entra en contacto con H121, H122 y H123 de hVISTA maduro (distancia de 4,0 Ångströms (Å) o menos), según lo determinado por cristalografía.
- o. entra en contacto con hVISTA a través de VH CDR1 y VH CDR3, y no significativamente a través de VH CDR2 y/o a través de VL CDR;
- p. donde los residuos de aminoácido 110 y 112 del anticuerpo forman enlaces de hidrógeno con H121 y H122 de hVISTA, respectivamente, y opcionalmente, donde un residuo de aminoácido del anticuerpo forma un enlace de hidrógeno con H123 de hVISTA;
- q. entra en contacto con hVISTA a través de uno o más residuos de ácido glutámico, ácido aspártico o histidina que se encuentran en VH CDR1, CDR2 o CDR3; o
- r. inhibe la interacción entre hVISTA y (a) células T y/o (b) PSGL-1; o
- s. se une a la Región 1: ⁵⁷LGPVDKGHDVTF₆₈; Región 2: ⁸⁶RRPIRNLTFQDL₉₇; y Región 3: ¹⁴⁸VVEIRHHHSEHRVHGAME₁₆₅ de hVISTA que tiene SEQ ID NO: 1, y opcionalmente donde la unión es más fuerte a la Región 2, según lo determinado por MS-HDX; y/o
- t. tiene baja disposición del fármaco mediada por el objetivo, lo que lleva a una MRT de 100-700 horas.

8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el anticuerpo:

- a. tiene un punto isoeléctrico (pI) entre 6,5 y 6,8, según lo medido mediante icIEF.
- b. muestra una agregación que es menor que la de un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente;
- c. muestra una viscosidad que es similar o inferior a la de un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente.
- d. muestra un radio hidrodinámico que es similar o inferior al de un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos

de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente.

- e. exhibe una temperatura de fusión (T_m) que es similar o más alta que un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente.
 - f. exhibe una cantidad de especies con peso molecular elevado que es similar o más baja que la de un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente.
 - g. compete por unirse a hVISTA (competencia bidireccional) con un anticuerpo que comprende VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEQ ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEQ ID NO: 55 y 56 respectivamente.
9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es un anticuerpo IgG.
10. El anticuerpo aislado de la reivindicación 9, que es un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG4 o anticuerpo IgG4 con S228P.
11. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el anticuerpo tiene una función efectora y/o se une a uno o más FcγR.
12. El anticuerpo de la reivindicación 11, donde el anticuerpo está afucosilado.
13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada de longitud completa (con o sin una lisina de extremo C) y una cadena ligera de longitud completa.
14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es un fragmento de unión a antígeno.
15. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que es un anticuerpo multimérico.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que está enlazado con otra molécula.

17. El anticuerpo de la reivindicación 16, donde la otra molécula es una etiqueta.
18. El anticuerpo de la reivindicación 16 o 17, donde la otra molécula es un péptido.
19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que es un conjugado fármaco anticuerpo (ADC) o un anticuerpo activable.
20. Un ácido nucleico que codifica un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19.
21. Un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19.
22. Una composición que comprende un ácido nucleico que codifica la cadena pesada de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo.
23. Una célula que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 20-21.
24. Una composición que comprende un anticuerpo, un ácido nucleico, una composición o una célula de cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y un portador farmacéuticamente aceptable.
25. La composición de la reivindicación 24, que comprende un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico.
26. La composición de la reivindicación 25, donde el segundo agente terapéutico es un agente inmunoestimulante que es un antagonista de PD-1/PD-L1, CTLA-4 o LAG-3, o un agonista de GITR o OX40.