

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) humano y muestra las siguientes propiedades:

- (a) se fija al GITR soluble humano;
- (b) se fija al GITR humano unido a la membrana;
- (c) se fija a GITR de *Macaca fascicularis* unido a la membrana;
- (d) induce o mejora la activación de linfocitos T;
- (e) inhibe la fijación del ligando GITR a GITR en células 3A9-hGITR;
- (f) inhibe parcialmente, como máximo, la fijación del ligando GITR a GITR en linfocitos T activados;
- (g) se fija al epítipo conformacional en GITR humano maduro (SEQ ID NO: 4);
- (h) se fija a GITR humano no glucosilado y glucosilado ligado a N y ligado a O;
- (i) tiene actividad agonista en ausencia de la fijación a un receptor Fc, pero en donde la fijación a un receptor Fc también mejora la actividad agonista; y
- (j) compite en cualquier dirección o en ambas direcciones, para fijarse a GITR humano, con uno o más de los anticuerpos 28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 19D3, 18E10 y 6G10.

2. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el anticuerpo estimula una respuesta inmunitaria antitumoral.

3. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** porque el anticuerpo estimula una respuesta de linfocitos T específicos del antígeno.

4. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo aumenta la producción de IL-2 y/o IFN- γ en linfocitos T que expresan GITR.

5. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo aumenta la proliferación de linfocitos T.

6. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo no se fija a los receptores Fc.

7. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a uno o más FcγR activadores.
8. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a GITR humano soluble con una K_D de 10 nM o menos, según la medición mediante Biacore.
9. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a GITR humano unido a la membrana con una K_D de 1 nM o menos, según la medición mediante Scatchard.
10. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a GITR humano unido a la membrana con un EC_{50} de 1 nM o menos según la medición mediante FACS.
11. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a GITR de Macaca fascicularis unido a la membrana con un EC_{50} de 10 nM o menos según la medición mediante FACS.
12. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo induce o mejora la activación de linfocitos T sin requerir reticulación multivalente.
13. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo inhibe la fijación del ligando GITR a GITR con un EC_{50} de 1 μg/ml o menos, según medición de FACS.
14. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a PTGGPGCGPGRLLLGTGT (SEQ ID NO: 217) y CRDYPGEE (SEQ ID NO: 218) de GITR humano maduro (SEQ ID NO: 4).
15. Un anticuerpo monoclonal aislado, o porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija específicamente al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR), y comprende las tres CDR de la cadena pesada variable y las tres CDR de la cadena liviana variable, que se encuentran en los pares de la cadena

pesada variable y la cadena liviana variable, seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 13 and 14;
- (b) SEQ ID NO: 26 y 27;
- (c) SEQ ID NO: 39 y 40;
- (d) SEQ ID NO: 52 y 53;
- (e) SEQ ID NO: 52 y 54;
- (f) SEQ ID NO: 71 y 72;
- (g) SEQ ID NO: 84 y 85;
- (h) SEQ ID NO: 97 y 98;
- (i) SEQ ID NO: 97 y 99;
- (j) SEQ ID NO: 115 y 116;
- (k) SEQ ID NO: 128 y 129;
- (l) SEQ ID NO: 128 y 130; y
- (m) SEQ ID NO: 335 y 336.

16. Un anticuerpo monoclonal aislado, o porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) que comprende:

(a) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente;

(b) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente;

(c) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 46, 47 y 48, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 49, 50 y 51, respectivamente;

(d) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 62, 63 y 64, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 65, 66 y 67, respectivamente;

(e) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 62, 63 y 64, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 68, 69 y 70, respectivamente;

(f) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena

liviana que comprenden SEQ ID NO: 81, 82 y 83, respectivamente;

(g) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 91, 92 y 93, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 94, 95 y 96, respectivamente;

(h) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 106, 107 y 108, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 109, 110 y 111, respectivamente;

(i) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 106, 107 y 108, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 112, 113 y 114, respectivamente;

(j) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 122, 123 y 124, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 125, 126 y 127, respectivamente;

(k) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 138, 139 y 140, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 141, 142 y 143, respectivamente;

(l) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 138, 139 y 140, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 144, 145 y 146, respectivamente; o

(m) secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 342-344, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 345-347, respectivamente.

17. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente.

18. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente.

19. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende las secuencias CDR1,

CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden SEQ ID NO: 46, 47 y 48, respectivamente, y/o secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana que comprenden SEQ ID NO: 49, 50 y 51, respectivamente.

20. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) y comprende regiones variables de la cadena liviana y pesada, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 13, 26, 39, 52, 71, 84, 97, 115, 128 y 335.

21. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) y comprende regiones variables de la cadena liviana y pesada, en donde la región variable de la cadena liviana comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 27, 40, 53, 54, 72, 85, 98, 99, 116, 129, 130 y 336.

22. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) y comprende secuencias de regiones variables de la cadena liviana y pesada al menos 85 % idénticas a las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 26 y 27, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 39 y 40, respectivamente;
- (d) SEQ ID NO: 52 y 53, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 52 y 54, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 71 y 72, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 84 y 85, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 97 y 98, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 97 y 99, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 115 y 116, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 128 y 129, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 128 y 130, respectivamente; y
- (m) SEQ ID NO: 335 y 336, respectivamente.

23. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 22, **caracterizado** porque las regiones variables de la cadena liviana y

pesada comprenden una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a las regiones variables de la cadena liviana y pesada seleccionadas del grupo que consiste en (a)-(m).

24. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizado** porque la región variable de la cadena liviana y pesada comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95 % idéntica a las regiones variables de la cadena liviana y pesada seleccionadas del grupo que consiste en (a)-(m).

25. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque la región variable de la cadena pesada y liviana comprende las regiones variables de la cadena pesada y liviana seleccionadas del grupo que consiste en (a)-(m).

26. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 25, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 13 y una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 14.

27. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 25, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 26 y una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 27.

28. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 25, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 39 y/o una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 40.

29. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque se fija al receptor de TNF inducible por glucocorticoides (GITR) y comprende secuencias de la cadena liviana o pesada al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente;
- (b) SEQ ID NO: 17 y 19, respectivamente;
- (c) SEQ ID NO: 18 y 19, respectivamente;

- (d) SEQ ID NO: 28 y 29, respectivamente;
- (e) SEQ ID NO: 30 y 32, respectivamente;
- (f) SEQ ID NO: 31 y 32, respectivamente;
- (g) SEQ ID NO: 41 y 42, respectivamente;
- (h) SEQ ID NO: 43 y 45, respectivamente;
- (i) SEQ ID NO: 44 y 45, respectivamente;
- (j) SEQ ID NO: 55 y 56, respectivamente;
- (k) SEQ ID NO: 55 y 57, respectivamente;
- (l) SEQ ID NO: 58 y 60, respectivamente;
- (m) SEQ ID NO: 59 y 60, respectivamente;
- (n) SEQ ID NO: 58 y 61, respectivamente;
- (o) SEQ ID NO: 59 y 61, respectivamente;
- (p) SEQ ID NO: 73 y 74, respectivamente;
- (q) SEQ ID NO: 75 y 77, respectivamente;
- (r) SEQ ID NO: 76 y 77, respectivamente;
- (s) SEQ ID NO: 86 y 87, respectivamente;
- (t) SEQ ID NO: 88 y 90, respectivamente;
- (u) SEQ ID NO: 89 y 90, respectivamente;
- (v) SEQ ID NO: 102 y 104, respectivamente;
- (w) SEQ ID NO: 103 y 104, respectivamente;
- (x) SEQ ID NO: 100 y 101, respectivamente;
- (y) SEQ ID NO: 100 y 371, respectivamente;
- (z) SEQ ID NO: 102 y 105, respectivamente;
- (za) SEQ ID NO: 103 y 105, respectivamente;
- (zb) SEQ ID NO: 117 y 118, respectivamente;
- (zc) SEQ ID NO: 119 y 121, respectivamente;
- (zd) SEQ ID NO: 120 y 121, respectivamente;
- (ze) SEQ ID NO: 131 y 132, respectivamente;
- (zf) SEQ ID NO: 134 y 136, respectivamente;
- (zg) SEQ ID NO: 135 y 136, respectivamente;
- (zh) SEQ ID NO: 131 y 133, respectivamente;
- (zi) SEQ ID NO: 134 y 137, respectivamente;
- (zj) SEQ ID NO: 135 y 137, respectivamente;
- (zk) SEQ ID NO: 337 y 338, respectivamente;

(zl) SEQ ID NO: 339 y 341, respectivamente; y

(zm) SEQ ID NO: 340 y 341, respectivamente.

30. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 29, **caracterizado** porque las cadenas pesadas y livianas comprenden las cadenas pesadas y livianas seleccionadas del grupo que consiste en (a)-(zm).

31. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 17 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 19.

32. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 18 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en SEQ ID NO: 19.

33. Un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque (a) se fija al mismo epítipo en GITR que en el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 25, e (b) inhibe la fijación del anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 25 a GITR en linfocitos T activados al menos un 90 % según mediciones mediante FACS.

34. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-33, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a PTGGPGCGPGRLLLGTGT (SEQ ID NO: 217) y CRDYPGEE (SEQ ID NO: 218) de GITR humano maduro (SEQ ID NO: 4).

35. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-34, **caracterizado** porque el anticuerpo se fija a GITR humano y de *Macaca fascicularis*.

36. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o una variante de estas.

37. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 36, **caracterizado** porque el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

38. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la reivindicación 36, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende un Fc de IgG1 no efector.

39. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con la

reivindicación 38, **caracterizado** porque el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, comprende un Fc de IgG1 no efector que comprende las siguientes mutaciones: L234A, L235E, G237A, A330S y P331S.

40. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 36, **caracterizado** porque el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, comprende un Fc con fijación mejorada a un FcγR activador.

41. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque los residuos de metionina en las regiones CDR se sustituyen por residuos de aminoácidos que no se someten a oxidación.

42. El anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-41, **caracterizado** porque el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, es un anticuerpo humano o humanizado.

43. Una molécula biespecífica **caracterizada** porque comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores ligado a una molécula que tiene una segunda especificidad de fijación.

44. Un ácido nucleico **caracterizado** porque codifica la región variable de la cadena pesada y/o liviana del anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42.

45. Un vector de expresión **caracterizado** porque comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 44.

46. Una célula **caracterizada** porque se transforma con un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 45.

47. Un inmunoconjugado **caracterizado** porque comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42 ligado a un agente.

48. Una composición **caracterizada** porque comprende el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, y un portador.

49. Un kit **caracterizado** porque comprende el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, o una molécula biespecífica o inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47 e instrucciones de uso.

50. Un método para preparar un anticuerpo anti-GITR, o una porción de fijación al antígeno de este, **caracterizado** porque comprende expresar el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, en la célula de acuerdo con la reivindicación 46 y aislar el

anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de la célula.

51. Un método para estimular una respuesta de linfocitos T específicos del antígeno **caracterizado** porque comprende poner en contacto el linfocito T con el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47 de modo que la respuesta de linfocitos T específicos del antígeno se estimule.

52. Un método para activar o coestimular un linfocito T efector, **caracterizado** porque comprende poner en contacto un linfocito T efector con un anticuerpo anti-GITR, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47 y CD3, en donde el linfocito T efector se activa o se coestimula.

53. Un método para aumentar la producción de IL-2 y/o IFN- γ en un linfocito T, **caracterizado** porque comprende poner en contacto el linfocito T con una cantidad eficaz del anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47.

54. Un método para aumentar la proliferación de linfocitos T **caracterizado** porque comprende poner en contacto el linfocito con una cantidad eficaz del anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47.

55. Un método para aumentar la producción de IL-2 y/o IFN- γ en linfocitos T en un sujeto, **caracterizado** porque comprende administrar una cantidad eficaz del anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, para aumentar la producción de IL-2 y/o IFN- γ en linfocitos T.

56. Un método para reducir o disminuir la cantidad de linfocitos T reguladores en un tumor de un sujeto que lo necesita, **caracterizado** porque comprende administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, en donde el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, tiene una función efectora o efectora mejorada, para reducir la cantidad de linfocitos T reguladores en el tumor.

57. Un método para estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto, **caracterizado** porque comprende administrar a un sujeto el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, de manera que se estimule una respuesta inmunitaria en el sujeto.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57, **caracterizado** porque el sujeto tiene un tumor, y se estimula una respuesta inmunitaria contra el tumor.

59. Un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, de manera que se inhiba el crecimiento tumoral en el sujeto.

60. Un método para tratar el cáncer **caracterizado** porque comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43 y 47, para tratar el cáncer.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, **caracterizado** porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer útero/cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de células germinales, cáncer óseo, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer de piel, neoplasma del sistema nervioso central, linfoma, leucemia, mieloma, sarcoma y cáncer relacionado con virus.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 60 o 61, **caracterizado** porque el cáncer es un cáncer metastásico, cáncer refractario o cáncer recurrente.

63. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-62, **caracterizado** porque también comprende administrar uno o más tratamientos adicionales.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 63, **caracterizado** porque el tratamiento adicional es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo LAG-3, un anticuerpo CTLA-4 o un anticuerpo PD-L1.

65. Un método para detectar la presencia del receptor TNF inducible por glucocorticoides (GITR) en una muestra **caracterizado** porque comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en condiciones que permiten la formación de un complejo entre el anticuerpo, o una porción de fijación al antígeno de este, y GITR, y detectar la formación de un complejo.

66. Un anticuerpo anti-GITR aislado que comprende una región constante de la

cadena pesada modificada **caracterizado** porque comprende una bisagra de IgG2 y al menos uno de CH1, CH2 y CH3 que no es un isotipo IgG2, en donde el anticuerpo anti-GITR tiene actividad agonista mejorada con respecto al mismo anticuerpo anti-GITR pero con una bisagra de no IgG2.

67. El anticuerpo anti-GITR aislado de acuerdo con la reivindicación 66, **caracterizado** porque la región constante de la cadena pesada modificada comprende una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 223-226 y 283-290, o una región constante de la cadena pesada que difiere de aquella en, como máximo, 5 aminoácidos o es al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 223-226 y 283-290.

68. El anticuerpo anti-GITR aislado de acuerdo con la reivindicación 67, **caracterizado** porque la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 17, 18, 28, 30, 31, 41, 43, 44, 55, 58, 59, 73, 75, 76, 86, 88, 89, 100, 102, 103, 117, 119, 120, 131, 134, 135, 227-275, 337, 339, 340, 348-352, 361 y 362, o una cadena pesada que difiere de aquella en, como máximo, 10 aminoácidos o es al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, 17, 18, 28, 30, 31, 41, 43, 44, 55, 58, 59, 73, 75, 76, 86, 88, 89, 100, 102, 103, 117, 119, 120, 131, 134, 135, 227-275, 337, 339, 340, 348-352, 361 y 362.

BUENOS AIRES, JUNIO 2015.