

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a GITR (Proteína Relacionada con la Familia Receptora del Factor de Necrosis de Tumor Inducida por Glucocorticoides) y  
 5 comprende:

una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad uno (CDR1), CDR2 VH y CDR3 VH de la VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:  
 10 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 o 112; y/o

una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 VL, CDR2 VL y CDR3 VL de la VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 o 111.

15 2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 0, en donde el anticuerpo comprende una CDR1 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, 25, 26, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 115, 116, 117, 63, 64 o 65, una CDR2 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27,  
 20 28, 44, 45, 66 o 67 y una CDR3 VH que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 29, 46 o 68; y/o una CDR1 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en

SEQ ID NO: 21, 30, 36, 42, 113 o 31, una CDR2 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 22, 37, 43, 114 o 61 y una CDR3 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 23, 38 o 62.

5                   3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 0, en donde el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 o 112 o una variante de la misma con una o varias sustituciones de aminoácidos conservadoras en los residuos  
10 que no están dentro de una CDR.

                  4. El anticuerpo aislado de la reivindicación 0, en donde el anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 o 111 o una variante de la misma con una o varias  
15 sustituciones de aminoácidos en los aminoácidos que no están dentro de una CDR.

                  5. El anticuerpo aislado de la reivindicación 0, en donde el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8,  
20 10, 12, 14 o 112 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 o 111.

6. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a GITR (Proteína Relacionada con la Familia Receptora del Factor de Necrosis de Tumor Inducida por Glucocorticoides) y comprende:

5                    una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad uno (CDR1), CDR2 VH y CDR3 VH de la VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 16, 18, 20, 121 y 123; y/o

10                   una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 VL, CDR2 VL y CDR3 VL de la VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 15, 17, 19, 120 y 122.

7. El anticuerpo aislado de la reivindicación 6, en  
 15                   donde el anticuerpo comprende una CDR1 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, 51, 52, 56 o 57, una CDR2 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, 54, 58 o 59 y una CDR3 VH que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 55, 60 o 124;  
 20                   y/o una CDR1 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 47, una CDR2 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 48 y una CDR3

VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 49.

8. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a GITR (Proteína Relacionada con la Familia Receptora del Factor de Necrosis de Tumor Inducida por Glucocorticoides) y comprende:

una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad uno (CDR1), CDR2 VH y CDR3 VH de la VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 70 y 72; y/o

una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 VL, CDR2 VL y CDR3 VL de la VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 69 y 71.

9. El anticuerpo aislado de la reivindicación 7, en donde el anticuerpo comprende una CDR1 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, 76, 77, 84, 85 u 86, una CDR2 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 o 79 y una CDR3 VH que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 80 u 87; y/o una CDR1 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ

ID NO: 73 u 81, una CDR2 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 74 u 82 y una CDR3 VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 75 u 83.

5                    10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anticuerpo comprende una región constante.

10                    11. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo tiene un isotipo que se selecciona del grupo que consiste de IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>2Δa</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>4Δb</sub>, IgG<sub>4Δc</sub>, IgG<sub>4</sub> S228P, IgG<sub>4Δb</sub> S228P y IgG<sub>4Δc</sub> S228P.

15                    12. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a GITR y compite para unirse con GITR, y/o se une a un epítipo, es decir, el mismo como o se superpone con el epítipo del GITR reconocido por el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 0-2 y 6-9.

20                    13. Un anticuerpo anti-GITR aislado, en donde el anticuerpo comprende una CDR1 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, 40 o 41, una CDR2 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 o 45, una CDR3 VH que comprende la secuencia de aminoácidos

mostrada en SEQ ID NO: 29, una CDR1 VL que comprende la  
secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 42, una CDR2  
VL que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ  
ID NO: 43 y una CDR3 VL que comprende la secuencia de  
5 aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 38.

14. El anticuerpo aislado de cualquiera de las  
reivindicaciones 0-13, en donde el anticuerpo promueve la  
supresión de Treg y activa las células T efectoras como se  
mide *in vivo* utilizando un modelo de tumor singénico en  
10 células CT26.

15. El anticuerpo aislado de cualquiera de las  
reivindicaciones 0-14, en donde el anticuerpo incrementa la  
liberación de las citocinas inflamatorias IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  a  
partir de las células T.

15 16. El anticuerpo aislado de cualquiera de las  
reivindicaciones 0-15, en donde el anticuerpo intensifica la  
respuesta inmune anti-tumor.

17. El anticuerpo aislado de cualquiera de las  
reivindicaciones 0-7 y 13, en donde el anticuerpo se une a  
20 GITR humano.

18. Una línea de células aisladas que produce el  
anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 6-9.

19. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 0-2 y 6-9.

20. Un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 19.

5           21. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 20.

22. Un hibridoma capaz de producir el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 6-9.

23. Un método para producir un anticuerpo anti-  
10 GITR, el método comprende: cultivar una línea celular que produce de modo recombinante el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 0-2 y 5-9 bajo condiciones en donde el anticuerpo se produce; y recuperar el anticuerpo.

24. Un método para producir un anticuerpo anti-  
15 GITR, el método comprende: cultivar una línea celular que comprende el ácido nucleico que codifica un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 110 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID  
20 NO: 109 bajo condiciones en donde el anticuerpo se produce; y recuperar el anticuerpo.

25. El método de la reivindicación 24, en donde las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se codifican en vectores separados.

26. El método de la reivindicación 24, en donde las  
5 cadenas pesada y ligera del anticuerpo se codifican en el mismo vector.

27. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 0-2 y 5-9 y a portador farmacéuticamente aceptable.

10 28. Un kit para el tratamiento de cáncer que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 27.

29. Un método para tratar cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, el método comprende administrar al  
15 sujeto una cantidad efectiva del anticuerpo anti-GITR de cualquiera de las reivindicaciones 0-2 y 5 de modo que se mejore en el sujeto uno o más síntomas asociados con el cáncer.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el  
20 cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer relacionado con células B, cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado, sarcoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer

tímico, cáncer epitelial, cáncer salival, cáncer de hígado, cáncer biliar, tumores neuroendócrinos, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer esofágico, 5 cáncer pancreático, glioma, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer vulvar, cáncer penil, cáncer testicular, cáncer anal, coriocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer oral, cáncer de piel, carcinoma de células de Merkel, glioblastoma, tumor cerebral, cáncer de 10 hueso, cáncer ocular y melanoma.

31. El método de la reivindicación 29 o 30, en donde el cáncer es reincidente o refractario.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en donde el cáncer es localmente avanzado o melanoma 15 metastásico, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas (SCHNC), cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gástrico o cáncer de pulmón.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en donde el método además comprende administrar una 20 cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el segundo agente terapéutico es un anticuerpo que se selecciona

del grupo que consiste de un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-4-1BB, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-TIM3, un anticuerpo anti-LAG3, un anticuerpo anti-TIGIT, un anticuerpo anti-OX40, un anticuerpo de IL-8, un anticuerpo anti-HVEM, un anticuerpo anti-BTLA, un anticuerpo anti-CD40, un anticuerpo anti-CD40L, anticuerpo anti-CD47, un anticuerpo anti-CSF1R, un anticuerpo anti-CSF1, un anticuerpo anti-MARCO, anticuerpos anti-CXCR4, un anticuerpo anti-VEGFR1, un anticuerpo anti-VEGFR2, un anticuerpo anti-TNFR1, un anticuerpo anti-TNFR2, un anticuerpo biespecífico anti-CD3, un anticuerpo anti-CD19, un anti-CD20, un anticuerpo anti-Her2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-ICOS, un anticuerpo anti-CD22, un anticuerpo anti-CD52, un anticuerpo anti-CCR4, un anticuerpo anti-CCR8, un anticuerpo anti-CD200R, un anticuerpo anti-VISG4, un anticuerpo anti-CCR2, un anticuerpo anti-LILRb2, un anticuerpo anti-CXCR4, un anticuerpo anti-CD206, un anticuerpo anti-CD163, un anticuerpo anti-KLRG1, un anticuerpo anti-FLT3, un anticuerpo anti-B7-H4, un anticuerpo anti-B7-H3 y un segundo anticuerpo anti-GITR.

35. El método de la reivindicación 34, en donde el segundo agente terapéutico es una citocina,  $\text{TNF}\alpha$ , un

inhibidor PAP, un virus oncolítico, un inhibidor de cinasa, un inhibidor ALK, un inhibidor MEK, un inhibidor IDO, un inhibidor GLS1, un inhibidor de tirosina cinasa, una terapia con células CART o células T, un agonista TLR o una vacuna

5    contra el tumor.