

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLON

1120
1118
8111
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-108186- -00014-0000

Fecha: 2009-09-28 17:14:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

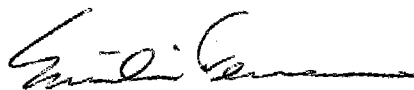
Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 467

Referencia : Expediente No. 02.108.186
Asunto : Solicitud de patente para **UN ANTICUERPO SELECTIVO
PARA UN RECEPTOR DE LIGANDO QUE INDUCE
APOPTOSIS RELACIONADA CON EL FACTOR DE
NECROSIS TUMOR Y USOS DE ESTE**
Solicitante : **UAB RESEARCH FOUNDATION**
Clase : A01N 043/004, A61K 039/395, C07H 021/002, C12N 005/000
Fecha de Solicitud : 28 de noviembre de 2002

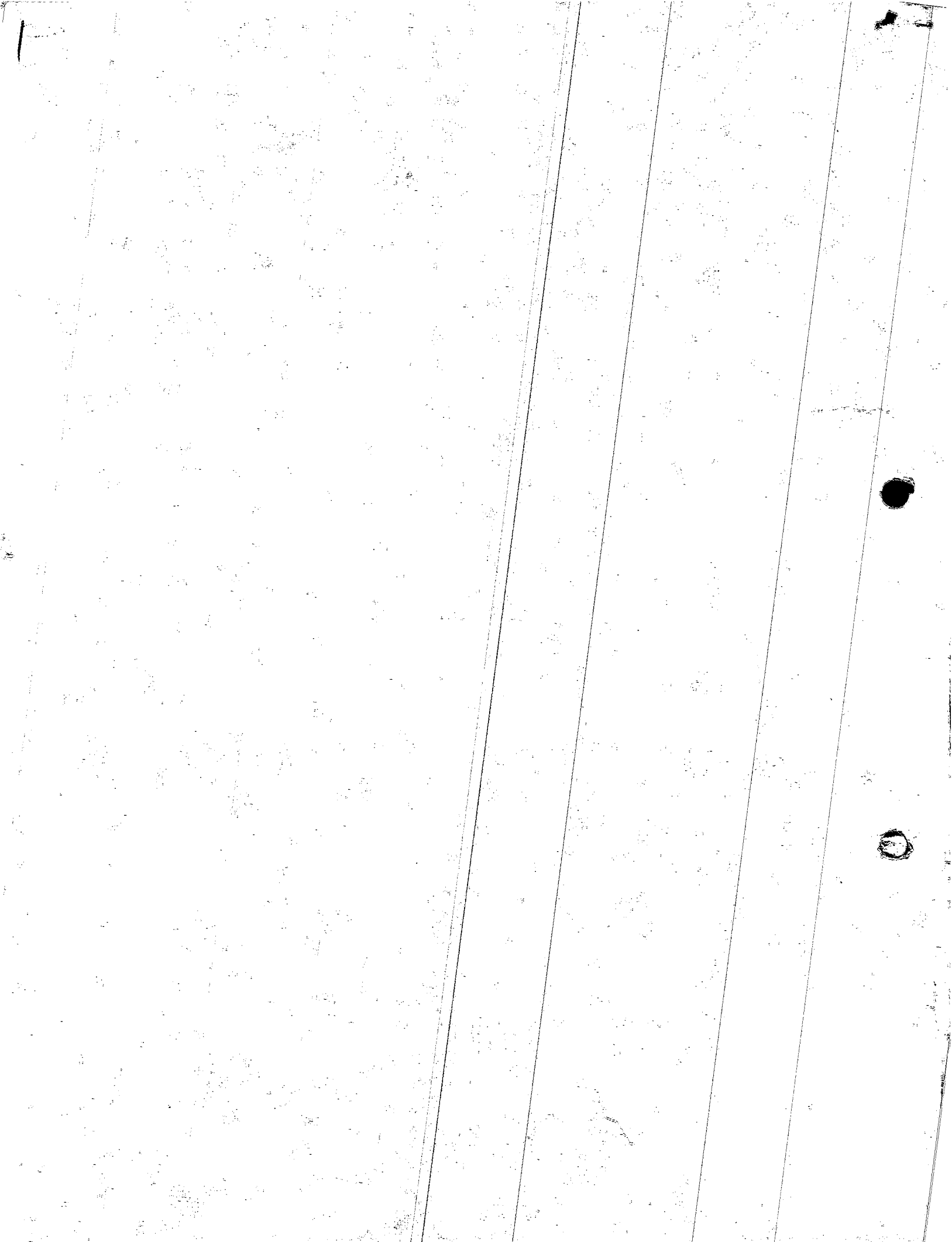
1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. 7228 notificado por fijación en lista del 03 de julio de 2009.

2. Presento junto con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de \$81.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 55819 del 28 de diciembre de 2008.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

N.T.L. NOVIEMBRE-09-2009
COLO-13529-841-001-4
SDCIAMGID-158875\WPC13529
No. M-2009-158875\SDC



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,505
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-108186- -00014-0000

Fecha: 2009-09-28 17:14:39 Dep. 2020 NULCREACIONE
Fra. 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
31	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
TOTAL :		\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

020: 13529-841-001-4

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

1122
1120
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-108186- -00015-0000

Fecha: 2009-11-09 16:57:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 342

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 02108186
Asunto : Solicitud de patente para **UN ANTICUERPO
SELECTIVO PARA UN RECEPTOR DE LIGANDO QUE
INDUCE APOPTOSIS RELACIONADA CON EL
FACTOR DE NECROSIS DE TUMOR Y USOS DE
ESTE**

Solicitante : UAB RESEARCH FOUNDATION
Clase : A01N 043/004, A61K 039/395, C07H 021/002,
C12N 005/000, C12N 015/000
Fecha de presentación : 28 DE NOVIEMBRE DE 2002

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número **7228** notificado por fijación en lista de 3 de julio de 2009.

2. Mediante mi memorial del 28 de septiembre de 2009 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio número **7228**.

3. Mediante oficio número **7228** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

2.1.1 El anticuerpo de la reivindicación 1 no esta definido por "sus características técnicas propias, como son la secuencia de aminoácidos de las cadenas ligera y pesada".

2.1.2 El Examinador objeta las expresiones "cantidad farmacéuticamente efectiva" y "equivalente funcional de estos".

2.1.3 Objeta las reivindicaciones 7-12, 26-27 y 58 por que presuntamente estarían definiendo el objeto por su resultado a alcanzar.

2.1.4 Señala que hay un número elevado de reivindicaciones repetidas.

2.1.5 Advierte que las reivindicaciones 19 y 35 hacen referencia a moléculas de aminoácido lo que ocasiona una falta de claridad debido a que por el carácter degenerado del código genético esta no es la manera correcta y precisa de caracterizarlo.

2.1.6 Sugiere que las reivindicaciones independiente que hacen referencia a moléculas de anticuerpo, ácido nucleico o polipéptido, deberían mencionar las secuencias nucleótidas o aminoácidos que permiten definir la estructura de las mismas.

2.1.7 Señala que "la caracterización de un anticuerpo funcional debe hacerse por la definición de ambas cadenas y no de cada cadena como un producto independiente.

2.2 UNIDAD DE INVECCION

Señala que las reivindicaciones 53 y 61 así como las reivindicaciones 49 y 50 no guardan unidad de invención.

2.3 NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

En forma resumida, el Examinador indica que la materia reivindicada no goza de novedad ni altura inventiva frente a los documentos D1 (Griffith et al., The Journal of Immunology, vol. 162:2597-2605) y D2 (WO 99/09165)

3. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 36 de la Decisión 486, que permiten al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones y divisiones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende treinta y siete (37) reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas fueron las siguientes:

- 3.1 La reivindicación 1 fue modificada caracterizando el anticuerpo mediante los CDRs del anticuerpo producido por el hibridoma TRA-8. Las secuencias de los CDRs se aportan en la descripción como SEQ ID No. 25-30. Por lo tanto, la reivindicación 1 define el anticuerpo mediante características estructurales propias del mismo.
- 3.2 Las expresiones "cantidad farmacéuticamente efectiva" y "equivalente funcional de estos" fueron eliminadas del pliego reivindicatorio modificado.
- 3.3 Las reivindicaciones anteriores 7 a 12, 16-18, 25-27, 32-34, 41-43 fueron retiradas. Por su parte las reivindicaciones 21 y 30 fueron replanteadas y por lo tanto son diferentes entre sí, veamos: la anterior reivindicación 21 (ahora número 12) quedó dirigida a un ácido nucleico aislado comprendiendo una secuencia nucleótida que codifica una Ig de cadena pesada de un anticuerpo, mientras que la anterior reivindicación 30 (ahora número 18) va dirigida a un polipéptido. Por su parte, la reivindicación 45 fue suprimida y la número 47 (ahora 28) se hizo múltiplemente dependiente de las nuevas reivindicaciones 26 ó 27.
- 3.4 Las reivindicaciones dirigidas a ácidos nucleico fueron modificadas para referirse a secuencias específicas conforme al requerimiento del señor Examinador.
- 3.5 Las reivindicaciones 49 y 50 que hacían referencia a un kit fueron eliminadas del pliego modificado.
- 3.6 Así mismo, y con el objeto de subsanar la objeción que por falta de unidad de invención hizo el señor Examinador, me permito presentar una solicitud divisional dirigida a la materia de las reivindicaciones

1125
123

anteriores 53 y 61 (ahora reivindicaciones 1 y 6 de la solicitud divisional).

- 3.7 El título de la solicitud divisional es: **"UN ANTICUERPO SELECTIVO PARA UN RECEPTOR DE LIGANDO QUE INDUCE APOPTOSIS RELACIONADA CON EL FACTOR DE NECROSIS DE TUMOR"**

4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que D1 anticipa la materia de las reivindicaciones 1 y 61 pues en su opinión dicho documento estaría presuntamente divulgando:

- anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor TRAIL DR5
- anticuerpos que inducen la apoptosis en determinadas células blanco.
- Y que se trata de anticuerpos con la misma estructura y función que los de la solicitud.

A este respecto mi Representada respetuosamente manifiesta que D1 (*Griffith*) no anticipa ni hace obvia la materia de la reivindicación 1 modificada ni la de la reivindicación 6 de la solicitud divisional por las siguientes razones:

- La figura 2 de D1 muestra que los anticuerpos DR5 no tienen una actividad inductora de la muerte celular en su forma soluble, *in vitro* y a bajas concentraciones, por ejemplo menores a 1.11 µg/mL.
- La figura 3 muestra que los anticuerpos allí revelados deben ser inmovilizados (esto es que no son solubles) para poder causar muerte celular.
- Los autores de dicho documento declaran en la página 2600, columna izquierda, primer párrafo, que "solo uno de los anti-TRAIL-R2 mAbs (M412) ensayados fue capaz de inducir la lisis de la células de melanoma sensibles a TRAIL cuando fueron agregadas a cultivos en solución...y la lisis inducida por M412 fue debil (fig 2)". De acuerdo con los señalamientos de los propios autores de dicho documento, M413 y M411 no indujeron muerte celular con ninguna significancia estadística con respecto a niveles de fondo a ninguna concentración. Por lo tanto, los anticuerpos de D1 no inducen apoptosis cuando están disueltos y a baja concentración.

126
1129

- En contraste, los anticuerpos reivindicados son solubles y tienen una actividad inductora de la muerte celular in vitro a bajas concentraciones. Esto se encuentra demostrado en la descripción de la solicitud, en el ejemplo 24, en las figuras 3 y 4, y en general en los Ejemplos allí aportados.
- De otra parte, los anticuerpos de D1 no tienen actividad in vivo. De hecho, Griffith establece que estos anticuerpos solo son útiles como herramientas de investigación (esto es que solo son útiles in vitro) (Ver D1, p. 2604, segunda columna, ultima frase).
- Los anticuerpos reivindicados, por el contrario, inducen apoptosis in vivo tal como lo señala la descripción en el ensayo de Actividad tumoricida del TRA-8 in vivo y en los Ejemplos (pg. 27-28 de la solicitud PCT).
- Mas aún, tal como se enseña en los ejemplos 11A y en la figura 12D-1 de la presente solicitud TRAIL mató hepatocitos normales mientras que el anticuerpo DR5 TRA-8 no lo hizo. Esta habilidad para unirse al DR5 sin generar un efecto apoptótico sobre hepatocitos normales es una ventaja sustancial en comparación con los anticuerpos según D1.

Por lo tanto, D1 no se anticipa ni hace obvia las reivindicaciones de la solicitud modificada ni de la divisional.

De otra parte, sostiene el Examinador que el documento D2 trata sobre la caracterización de diferentes receptores TRAIL, así como los anticuerpos dirigidos contra estos y las secuencias de ácido nucleico de los mismos.

Continúa el Examinador señalando que D1 y D2 "también divulgan anticuerpos monoclonales dirigidos contra este receptor TRAIL DR5" y asegura que "la diferencia entre D1 y D2 con la solicitud en estudio es que esta última proporciona además las secuencias aminoácidos y nucleótidas del anticuerpo, sin embargo por tratarse de un anticuerpo conocido, la obtención de estas secuencias carece de nivel inventivo".

Respecto de lo anterior es preciso aclarar que D2 tampoco anticipa ni hace obvias las reivindicaciones modificadas

ni las de la solicitud divisional. D2 describe proteínas DR5 y TRAIL-3, y establece los anticuerpos para estas proteínas se pueden hacer. Sin embargo D2 no describe ningún anticuerpo que en efecto se una al DR5 y mucho menos uno que tenga actividad apoptótica. En contraste con D2, las presentes solicitudes describe anticuerpos que se unen específicamente al DR5 y que no se unen a los receptores TRAIL DR4, DcR1 ó DcR2.

Mas aún, y como se ha mencionado reiteradamente, la presente invención describe anticuerpos en su forma soluble que tienen actividad inductora de muerte celular in vivo e in vitro (es decir en ausencia de entrecruzamiento) sin efectos hepatotóxicos. Los anticuerpos descritos por Griffith (D1), por ejemplo, solo eran capaces de inducir apoptosis in vitro cuando los anticuerpos eran inmovilizados. Es claro, que hasta el desarrollo de la presente invención ningún documento daba cuenta de anticuerpos DR5 que tuvieran actividad in vivo. En efecto, solo la presente invención reporta un anticuerpo que induce apoptosis in vitro e in vivo sin entrecruzamiento del anticuerpo.

Así las cosas, se comprueba que D2 no afecta la novedad de la presente invención, y en virtud de lo anteriormente expuesto se puede concluir que a partir de D1 y/o D2 en forma independiente o combinando sus enseñanzas era imposible derivar la materia reivindicada en las reivindicaciones modificadas ó la de las reivindicaciones de la solicitud divisional.

6. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego de reivindicaciones modificado como las reivindicaciones de la solicitud divisional se presentan de una forma clara y cumplen con el requisito de unidad, y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada cumpliendo así con las disposiciones de los artículos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisión 486. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea

CAVELIER

ABOGADOS

1126

necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

7. ANEXOS:

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por treinta y siete (37) reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.
3. Recibo por \$550.000 pesos por concepto de las 22 reivindicaciones en exceso de la quinceava.
4. Dos (2) copias autenticadas de la sustitución de poder a mi favor.
5. Una copia auténtica de Poder.
6. Formulario de división.
7. Recibo por presentación de una solicitud.
8. Copia del Capítulo Descriptivo para la solicitud divisional.
9. Capítulo reivindicatorio con quince (15) reivindicaciones correspondiente a la solicitud divisional.

Señora Jefe,

Luiz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

COLO-13529-841-001-4

AMG\AMG\ID-158834\WPC13529

No. M-2009-158834\AMG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: UAB RESEARCH FOUNDATION Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Alabama, Estados Unidos de América Dirección: AB 1120 G 1530 3rd Avenue South Birmingham Alabama 35294-0111, Estados Unidos de América Domicilio: Birmingham, Alabama, Estados Unidos de América Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>02.108.186</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 37 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>09-72.649</u> Fecha: <u>28 de septiembre de 2009</u> Comprobante de pago No. <u>09-72.650</u> Fecha: <u>28 de septiembre de 2009</u> Comprobante de pago No. <u>09-80.187</u> Fecha: <u>26 de octubre de 2009</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 22 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$550.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia auténtica de la Sustitución de poder realizada por el Doctor EMILIO FERRERO a la Doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.	

1180
1178

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.466.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

AMG

57



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE: ☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UAB RESEARCH FOUNDATION Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Alabama, Estados Unidos de America Dirección: AB 1120 G 1530 3rd Avenue South, Birmingham, Alabama 35294-0111, Estados Unidos de America Domicilio: Birmingham, Alabama, Estados Unidos de America Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 CONVERSIÓN Expediente No: _____ De: _____ A: _____	5 DIVISIÓN Expediente No: <u>02.108.186</u> No. de Divisionales: <u>1</u>	6 FUSIÓN Expediente No: _____ Expediente No: _____
7 Comprobante de pago No.: <u>09-80.1896</u> Fecha: <u>26 de octubre de 2009</u>		
8 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por 540.000.00 ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la Solicitud Divisional.		

9

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

AMG

1133
1131

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 02.108.186. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 7228 notificado por fijación en lista del 3 de julio de 2009. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 28 de 2 May/2001 noviembre de 2002 y la prioridad que allí se reivindica del 2 de mayo de 2000.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 02.108.186.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **UAB RESEARCH FOUNDATION**

Poder conferido el : 12/02/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

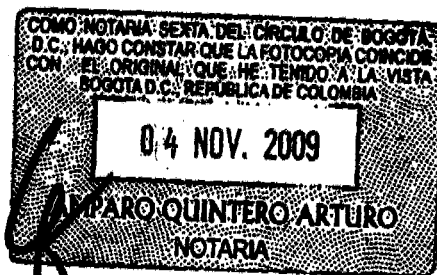
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
[Firma] 38019373929
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

[Firma]
Luz Clemencia Gómez



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 NOV. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un anticuerpo purificado, que se une específicamente a un receptor TRAIL DR5, en donde dicho anticuerpo, en su forma soluble, a bajas concentraciones, tiene una actividad inductora de muerte celular *in vivo* e *in vitro* en las células blanco que expresan DR5, en donde el anticuerpo no se une al receptor TRAIL DR4, DcR1 o DcR2, y en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende una región variable que comprende el CDRs de un anticuerpo monoclonal producido por un hibridoma ratón-ratón TRA-8 que ^{Cuál CDR?} ~~TRA-8~~ tiene un Número de Acceso ATCC PTA-1428, y en donde la cadena liviana comprende una región variable que comprende el CDRs de un anticuerpo monoclonal producido por un hibridoma ratón-ratón TRA-8 que tiene un Número de Acceso ATCC PTA-1428.
2. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo induce muerte celular *in vitro* en ausencia de reticulación de anticuerpo secundaria.
3. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo no induce muerte celular significativa de células de fibroblasto no transformadas.
4. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde la actividad inductora de muerte celular se caracteriza por menos del 40% de viabilidad de la célula blanco a concentraciones de anticuerpo de menos de 5 µg/ml.
5. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
6. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde el DR5 es DR5 humano.

7. Un anticuerpo que tiene la misma especificidad de epítopo que el anticuerpo monoclonal producido por un hibridoma ratón-ratón TRA-8 que tiene un Número de Acceso ATCC PTA-1428.

8. Un anticuerpo monoclonal producido mediante el hibridoma ratón-ratón TRA-8 que tiene el Número de Acceso ATCC PTA-1428.

9. Una composición que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia nucleotídica que codifica una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:

(a) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:31;

(b) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:56;

(c) unas regiones variables que consisten de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:59;

(d) unas regiones variables que consisten de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:60 y;

(e) unas regiones variables que consisten de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:61.

1135
51135
C21
epitopo?

11. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 10, en donde dicha inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada G1 de inmunoglobulina humana.
12. Un ácido nucleico, que comprende una secuencia nucleotídica que codifica una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:
 - (a) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHB14 (FERM BP-7556) ;
 - (b) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHA15 (FERM BP-7555);
 - (c) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHC10 (FERM BP-7557) ;
 - (d) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHD21 (FERM BP-7558) ; y
 - (e) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHM11 (FERM BP-7559).
13. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 12, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada G1 de inmunoglobulina humana.

¿Cuál inserto?

14. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10 y un elemento regulador operablemente ligado al ácido nucleico.
15. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 14.
16. El polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:
- (a) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:31;
 - (b) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:56;
 - (c) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:59;
 - (d) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:60; y
 - (e) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-119 de la SEQ ID NO:61;
17. El polipéptido purificado de la reivindicación 16, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada G1 de inmunoglobulina humana.

1129
1130

18. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:

(a) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHB14 (FERM BP-7556)

(b) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHA15 (FERM BP-7555)

(c) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHC10 (FERM BP-7557)

(d) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHD21 (FERM BP-7558)

(e) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHM11 (FERM BP-7559)

19. El péptido purificado de la reivindicación 18, en donde la inmunoglobulina de cadena pesada comprende una región constante de una cadena pesada G1 de inmunoglobulina humana.

20. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia nucleotídica que codifica una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la ^{contradicción?} inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:

1140
1139

(a) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO:46;

(b) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO:72;

(c) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO: 73;

(d) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO:74;

(e) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO:75; y

(f) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ
ID NO:76.

21. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 20, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región constante de una cadena kappa de inmunoglobulina humana.

22. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia nucleotídica que codifica una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región variable ligada a una región constante, en donde la región constante se selecciona del grupo que consiste de:

Contradicción!

5EQ?

141.

~~Public~~

 $\partial; y$

• •

23. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 22, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región constante de una cadena Kappa de inmunoglobulina humana.
24. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 20 y un elemento regulador operablemente ligado al ácido nucleico.
25. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 24.

1142
1141

26. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una inmunoglobulina de cadena pesada de un anticuerpo, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de:
- (a) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ ID NO:46;
 - (b) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ ID NO:72;
 - (c) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ ID NO:73;
 - (d) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ ID NO:74;
 - (e) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-108 de la SEQ ID NO:75; y
 - (f) una región variable que consiste de los residuos de aminoácido 1-105 de la SEQ ID NO:76.
27. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera esta ligada a una región constante seleccionada del grupo que consiste de:
- (a) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M2-1-4 (FERM BP-7563)

- (b) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562)
 - (c) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564)
 - (d) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565) y
 - (e) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566)
28. El polipéptido purificado de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, en donde la inmunoglobulina de cadena ligera comprende una región constante de una cadena Kappa de inmunoglobulina humana.
29. Un proceso para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (a) transformar una célula huésped con un primer vector que codifica una cadena ligera de inmunoglobulina del anticuerpo, una cadena pesada de inmunoglobulina del anticuerpo, o ambos;

+144
1
3

- (b) transformar la célula huésped con un segundo vector que codifica la cadena ligera o la cadena pesada de la etapa (a) si cualquiera esta ausente de dicho primer vector;
- (c) incubar la célula huésped trasformada bajo condiciones que permitan la expresión de la cadena ligera de inmunoglobulina o la cadena pesada de inmunoglobulina; y
- (d) aislar el anticuerpo de la célula huésped o del medio de la célula huésped.
30. Un proceso para incrementar niveles NFkB en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del anticuerpo de la reivindicación 1.
31. Un proceso para incrementar los niveles de NFkB en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del anticuerpo de la reivindicación 8.
32. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
- (a) una cadena pesada, en donde la cadena pesada comprende una región variable seleccionada del grupo que consiste de una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHB14 (FERM BP-7556); una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHA15 (FERM BP-7555) una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHC10 (FERM BP-7557); una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHD3-1

H45
11A

(FERM BP-7558) y una región variable codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli JM109/pHM11 (FERM BP-7559); y

(b) una cadena ligera, en donde la cadena ligera comprende una región variable ligada a una región constante seleccionada del grupo que consiste de una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M2-1-4 (FERM BP-7563); una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M1-2-2 (FERM BP-7562) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564) una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565) y una región variable ligada a una región constante codificada por la secuencia nucleotídica del inserto de un vector llevado por E. coli DH5 α /pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566)

33. El anticuerpo purificado de la reivindicación 32, en donde la cadena pesada comprende un región constante de una cadena pesada G1 de inmunoglobulina humana, en donde la cadena ligera comprende una región constante de una cadena ligera kappa de inmunoglobulina humana.
34. Un E. coli transformado seleccionado del grupo que consiste de E. coli JM109/pHB14 (FERM-7556); E. coli JM109/pHA15 (FERM BP-7555); E. coli JM109/pHC10 (FERM BP-7557); E. coli JM109/pHD21 (FERM BP-7558); y E. coli JM109/pHM11 (FERM BP-7559).

35. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una región variable de una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde el vector está presente en la E. coli transformada de la reivindicación 34.
36. Una E. coli transformada seleccionada del grupo que consiste de E. coli DH5α/pHSG/M2-1-4 (FERM-7563); E. coli DH5α/pHSG/M1-2-2 (FERM-7562); E. coli DH5α/pHSG/M3-3-22 (FERM BP-7564); E. coli DH5α/pHSG/M4-5-3-1 (FERM BP-7565); y E. coli DH5α/pHSG/M6-1-4-1 (FERM BP-7566).
37. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una región variable de una inmunoglobulina de cadena pesada, en donde el vector esta presente en la E. coli transformada de la reivindicación 36.