

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aereo 21848
Bogota, D.C. - (

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Doctora

Alix CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF.

Expediente No.

04-017.609

Patente de Invención:

**"ANTICUERPO HUMANO
INJERTADO EN UNA CDR Y
FRAGMENTO DE DICHO
ANTICUERPO"**

Solicitante:

**KYOWA HAKKO KOGYO
CO., LTD.**

Destino: 444

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.**, domiciliada en 6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante oficio No.15932 notificado por Estado de 7 de diciembre de 2007, y cuya solicitud de prorroga fue oportunamente radicada el 25 de febrero de 2008, me permito manifestar y anexar:

I. Manifiesto:

1. El examinador objeta punto (3.1) el capitulo descriptivo porque considera que carece de suficiencia al no sustentar toda la materia reclamada y plantea el problema a resolver por la presente invención.

Al respecto hacemos las siguientes aclaraciones: el problema planteado es la necesidad de un anticuerpo humanizado específico frente CCR4 con actividad citotóxica frente a las células que expresan CCR4, pero que no plantee problemas de reacción con las plaquetas propias. La solución que aporta la presente invención es un anticuerpo humano injertado en una CDR específico para CCR4, o un fragmento del mismo. En opinión del Examinador, en la descripción de la invención no aparece evidencia sobre la solución positiva al problema planteado a partir de los anticuerpos producidos.

Según el Examinador, el objeto de protección de la presente invención es variado y no ofrece posibilidad de comprenderlo como un único concepto inventivo en las

249
233

reivindicaciones tal como están redactadas. Las reivindicaciones refieren por ejemplo a secuencias que no están previamente descritas con suficiencia.

Coincidimos con el Examinador en el planteamiento del problema. Sin embargo consideramos que los anticuerpos producidos por la presente invención y descritos en la aplicación sí muestran evidencia de la invención y sólo de lo descrito en ella. La aplicación muestra en sus ejemplos, resultados acerca de la medición de reactividad de los anticuerpos producidos, su expresión en células animales, la medición de su actividad de unión, su actividad citotóxica in vitro y medición, su efecto inhibidor de citocinas y el análisis de su reactividad frente a plaquetas, de forma específica. Es decir, se muestra evidencia exclusivamente lo que se reclama: un anticuerpo humano con una actividad citotóxica concreta y falta de reactividad frente a plaquetas. La obtención de este anticuerpo humano concreto es demostrada por la investigación reportada y no necesita ampliar el campo de experimentación, por ejemplo con resultados in vivo.

Con respecto a esto, el solicitante desea insistir en los siguientes puntos:

- que de la investigación in vitro realizada se obtiene de facto un anticuerpo humano concreto,
- que la descripción ilustra en detalle las características y reactividad de este anticuerpo humano,
- que este anticuerpo humano y no otro es el objeto de protección único de la invención que se reivindica, y
- que lo anterior da solución al problema planteado.

Con relación al soporte de la descripción a las reivindicaciones que se presentan, el solicitante es permeable a la objeción del Examinador y acompaña un nuevo juego de reivindicaciones. El criterio principal para la modificación de las reivindicaciones que a continuación se detallan, ha sido la mejora en la claridad de sintaxis, la eliminación de reivindicaciones en función del resultado de actividad de dicho anticuerpo, eliminación de números de secuencias no descritas previamente en virtud de secuencias que las contenían, y modificación de la redacción de aquellas con pretendido uso terapéutico.

2. El Examinador objeta en el punto 3.2 que el capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión y no cumple con el Art. 30 de la Decisión 486, según lo siguiente:

- Las reivindicaciones no refieren a características determinantes del anticuerpo de la invención, y existe inconsistencia con lo previamente descrito.
- No existe soporte para relacionar entre ellas las diferentes secuencias que se describen, las reivindicaciones dependientes amplían las secuencias de las independientes de las que proceden, y además se hace referencia a secuencias de las células diana.
- Se reclama de manera diferente la cadena pesada de la ligera del anticuerpo.
- La reivindicación 33 debe ser dependiente en vez de independiente.

280
234

Teniendo en cuenta lo anterior y como se manifestó en el punto anterior se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, habiéndose realizado las siguientes modificaciones:

- Reiv. 1-3: Eliminadas por no aportar ningún elemento propio del objeto de la invención.
- Reiv. 4: Modificada para dotar a esta reivindicación principal de un elemento estructural diferenciador del antibiótico. Está soportado por la descripción en páginas 13, 22 y 27.
- (Nueva Reiv. 2): Introducida para dotar a esta reivindicación principal de un elemento estructural diferenciador del antibiótico. Está soportada por la descripción en páginas 13, 22 y 27.
- Reiv. 5-7: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 8: Eliminada por no aportar ningún elemento nuevo respecto a las reivindicaciones precedentes.
- Reiv. 9: Eliminada por no aportar ningún elemento propio del objeto de la invención.
- Reiv. 10: Modificada en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 11: Modificada en la redacción de acuerdo al "Markush style": "seleccionado entre el grupo compuesto por...", que es introducido de forma general en el resto de reivindicaciones.
- Reiv. 12-16: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 17-19: Eliminadas por no aportar ningún elemento propio del objeto de la invención.
- Reiv. 20: Eliminada. Queda incluida en la Reiv. 4 (nueva Reiv. 1). Las secuencias de los dominios CDR correspondientes quedan incluidas en la nueva SEC: 1.
- Reiv. 21: Eliminada. Queda incluida en la nueva Reiv. 2. Las secuencias de los dominios CDR correspondientes quedan incluidas en la nueva SEC: 3.
- Reiv. 22: Modificada en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 23: El N° de ID de SEC.: 4 es el nuevo N° de ID de SEC.: 1.
- Reiv. 24: El N° de ID de SEC.: 38 está incluido en la SEC.: 4. Asimismo se define el nuevo N° de ID de SEC.: 2.
- Reiv. 25: El N° de ID de SEC.: 8 es el nuevo N° de ID de SEC.: 3.
- Reiv. 26-27: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 28: Dividida en las nuevas reivindicaciones 19 y 20 para clarificar la redacción en detalle de la SEC.: 4.
- Reiv. 29: Modificada en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 30: Dividida en las nuevas reivindicaciones 22 y 23 para clarificar la redacción en detalle de la SEC.: 4.
- Reiv. 31-32: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 33: Convertida en dependiente de acuerdo a los requerimientos del Examinador (Concepto Técnico pto. 3.2.7).
- Reiv. 34: Sin modificar.
- Reiv. 35: Eliminada por resultar redundante con la Reiv. 33.
- Reiv. 36: Modificada en la sintaxis para ayudar a la claridad.

- Reiv. 37: Translocada a una nueva posición (nueva Reiv. 27) para facilitar la redacción de dependencias de posteriores reivindicaciones.
- Reiv. 38-39: Sin modificar.
- Reiv. 40-48: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 49-50: Sin modificar.
- Reiv. 51-55: Modificadas en la sintaxis para ayudar a la claridad.
- Reiv. 56-59: Redactadas en forma de segundo uso médico para solventar las objeciones del Examinador (Concepto Técnico pto. 4).

El solicitante plantea que la modificación de las reivindicaciones se ha llevado a cabo atendiendo a los requerimientos del Examinador.

Dichas modificaciones anteriormente descritas se encuentra dentro del ámbito de protección original de la solicitud, no habiendo materia nueva añadida y comprenden en primer lugar identificar aquellas reivindicaciones que buscaban reclamar patentabilidad en función de la actividad buscada del anticuerpo (Reiv. 1-3), o su relación funcional con otras moléculas o blanco de acción (Reiv. 8-9), o por transformaciones de los mismos o por características conocidas del estado de la técnica (Reiv. 17-19). Todas estas reivindicaciones se han eliminado.

Asimismo, el solicitante desea hacer notar que la reclamación separada de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo tiene sentido y que las dos constituyen motivos propios de protección. Ambas cadenas, aunque confluyen en el resultado final de la obtención del anticuerpo con actividad específica de la invención, son resultado de líneas complementarias aunque separadas de investigación con resultados novedosos e independientes entre ellas. Estos resultados están materializados en las distintas secuencias operativas que presentan las dos y que constituyen objeto de protección individualizada.

La reivindicación 33 (nueva Reiv. 26) se ha modificado en dependiente, de acuerdo a los requerimientos del Examinador.

3. El Examinador objeta en los puntos 4 y 5 acerca de la excepción a la patentabilidad de las reivindicaciones 56-59, de acuerdo a los Art. 14, 20 y 21 de la Decisión 486. Dichas reivindicaciones comprenden métodos de diagnóstico y tratamiento que están excluidos de patentabilidad.

El solicitante es permeable a las objeciones del Examinador al respecto tal y como están redactadas las reivindicaciones afectadas, y propone ahora una nueva redacción de ellas de acuerdo a la normativa internacional, que debe solucionar las objeciones del Examinador.

4. Por otra parte, el solicitante es permeable a las objeciones del Examinador en cuanto a la falta de soporte de las secuencias presentadas y por tanto adjunta un nuevo juego de las mismas con la intención de que sean tenidas en cuenta. Dicha modificación en las secuencias se ha realizado según las pautas siguientes:

252
236

Nº de ID de SECs. 1-3: Eliminadas. Quedan incluidas en la SEC. 4 (nuevo Nº de ID de SEC.: 1)

Nº de ID de SEC. 4: Sin modificar (nuevo Nº de ID de SEC.: 1)

Nº de ID de SECs. 5-7: Eliminadas. Quedan incluidas en la SEC. 8 (nuevo Nº de ID de SEC.: 3)

Nº de ID de SEC. 8: Sin modificar (nuevo Nº de ID de SEC.: 3)

Nº de ID de SECs. 9-11: Eliminadas. Están contenidas en la SEC. 4 y pueden ser desarrolladas con claridad en las reivindicaciones.

Nº de ID de SECs. 12-14: Eliminadas. Están contenidas en la SEC. 8 y pueden ser desarrolladas con claridad en las reivindicaciones.

Nº de ID de SEC. 15: Sin modificar (nuevo Nº de ID de SEC.: 4)

Nº de ID de SECs. 16-37: Sin modificar.

Nº de ID de SEC. 38: Eliminada. Está incluida en la SEC. 4 excepto las bases 10-16, que son diferentes. Estas bases 10-16 constituyen el nuevo Nº de ID de SEC.: 2.

Nº de ID de SECs. 39-41: Eliminadas. Están incluidas en la SEC. 4 (nuevo Nº de ID de SEC.: 1)

Nº de ID de SEC.: 42-78: Sin modificar.

De esta forma, el número de secuencias que soportan directamente las reivindicaciones se reduce a cuatro, lo cual debe proveer de unidad al objeto de protección y solventar las objeciones del Examinador.

5. El Examinador objeta contra la patentabilidad de la presente invención en su aspecto de nivel inventivo según el Art. 18 de la Decisión 486, en función del estado de la técnica. En concreto respecto a la solicitud WO 00/67791, "CCR4 Antagonists in Sepsis", del 16/11/2000.

Considera el Examinador que la presente solicitud no evidencia un avance técnico sorprendente en cuanto a la obtención de los anticuerpos reclamados y que WO 00/67791 ya divulga anticuerpos humanizados anti-CCR4 así como sus productos relacionados. Los anticuerpos reclamados en la presente solicitud no serían más que una mera alternativa dentro del estado de la técnica accesible a un técnico medio y carecería por tanto de actividad inventiva.

Sin embargo, se solicita que se tengan en cuenta los siguientes argumentos de los que adolece la objeción del Examinador.

WO 00/67791 describe antagonistas de receptor CCR4 útiles para tratamiento y/o prevención de sepsis o choque séptico. Pero WO 00/67791 no describe anticuerpos CCR4 específicos como los anti-CCR4 injertados en CDR de la presente invención, con las CDR específicas que se describen. Estos anticuerpos anti-CCR4 injertados en CDR presentan excelentes propiedades como la descrita y particular de no reaccionar con plaquetas humanas, característica que no resulta de ningún modo obvia a partir de WO 00/67791. De modo que estos anticuerpos anti-CCR4 injertados en CDR difícilmente se pueden considerar sugeridos por dicha publicación para un experto en la técnica.

283
237

Si existiera todavía alguna objeción por parte del Examinador, se solicita respetuosamente por parte del solicitante otra oportunidad de modificar las reivindicaciones y la descripción.

III. ANEXOS

3.1. Nuevo capítulo reivindicatorio.

3.2. Nuevo juego de secuencias

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio y las secuencias modificadas, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 de Consejo Superior
de la Judicatura.**

COD. 4134

04/1704/P000418

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, que reacciona específicamente con una región extracelular del receptor 4 de la quimiocina CC humana (CCR4), en el cual dicha región extracelular está seleccionada entre el grupo formado por las posiciones 1 a 39, 98 a 112, 176 a 206 y 271 a 284 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 33, dicho anticuerpo conteniendo la región determinante de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la N° de ID de la SEC: 1.

2. Un anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, que reacciona específicamente con una región extracelular del receptor 4 de la quimiocina CC humana (CCR4), en el cual dicha región extracelular está seleccionada entre el grupo formado por las posiciones 1 a 39, 98 a 112, 176 a 206 y 271 a 284 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 33, dicho anticuerpo conteniendo la región determinante de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable (región V) de una cadena ligera (cadena L) que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la N° de ID de la SEC: 3.

3. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual dicha región extracelular comprende las posiciones 2 a 29 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 33.

4. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual dicha región extracelular comprende las posiciones 13 a 29 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 33.

5. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual la región extracelular comprende las posiciones 13 a 25 de la

secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.:

33.

6. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la actividad citotóxica de dicho anticuerpo o fragmento es una actividad citotóxica mediada por células dependiente del anticuerpo (ADCC).

7. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según la reivindicación 6, en el cual dicha actividad ADCC es una actividad de inducción de apoptosis de una célula que expresa CCR4.

8. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la actividad citotóxica de dicho anticuerpo o fragmento es una actividad de depleción de una célula que expresa CCR4.

9. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según las reivindicaciones 7 u 8, en el cual dicha célula que expresa CCR4 es una célula Th2.

10. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la actividad citotóxica de dicho anticuerpo o fragmento es una actividad de inhibición de la producción de citocinas de una célula Th2.

11. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según la reivindicación 10, en el cual dicha citocina está seleccionada entre el grupo de IL-4, IL-5 y IL-13.

12. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el cual dicho anticuerpo o fragmento pertenece a un anticuerpo IgG humano.

13. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la región determinante de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, y que comprende la región determinante de la complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de una región V de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que tiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3.

14. El anticuerpo humano injertado en una CDR o el fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo de Ala en la posición 40, Gly en la posición 42, Lys en la posición 43, Gly en la posición 44, Lys en la posición 76 y Ala en la posición 97 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1 se sustituye por otro aminoácido.

15. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre Thr en la posición 28 y Ala en la posición 97 se sustituye por otro aminoácido en la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha secuencia SEC.: 1 está modificada en las siguientes sustituciones de aminoácidos:

- el N° de ID de la SEC.: 2 ha reemplazado las posiciones 10-16,
- Thr en posición 28,
- Ser en posición 49,
- Ser en posición 75,
- Thr en posición 78,
- Ala en posición 88, y
- Val en posición 93.

16. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende una región variable (región V) de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo de Ile en la posición 2, Val en la posición 3, Gln en la posición 50 y Val en la posición 88 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3 se sustituye por otro aminoácido.

17. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo de Ala en la posición 40, Gly en la posición 42, Lys en la posición 43, Gly en la posición 44, Lys en la posición 76 y Ala en la posición 97 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1 se sustituye por otro residuo de aminoácido; y que comprende una región V de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo de Ile en la posición 2, Val en la posición 3, Gln en la posición 50 y Val en la posición 88 de la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3 se sustituye por otro residuo de aminoácido.

18. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre Thr en la posición 28 y Ala en la posición 97 se sustituye por otro aminoácido en la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha secuencia SEC.: 1 está modificada en las siguientes sustituciones de aminoácidos:

- el N° de ID de la SEC.: 2 ha reemplazado las posiciones 10-16,
- Thr en la posición 28,
- Ser en la posición 49,
- Ser en la posición 75,
- Thr en la posición 78,
- Ala en la posición 88, y
- Val en la posición 93;

y que comprende una región V de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene una secuencia de aminoácidos en la que al menos un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo de Ile en la posición 2, Val en la posición 3, Gln en la posición 50 y Val en la posición 88 se sustituye por otro aminoácido en la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3.

19. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Gly en la posición 97,
- sustitución de Asp en la posición 42 y Arg en la posición 44, y
- la combinación de ambas.

20. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha secuencia SEC.: 1 está modificada en los siguientes cambios de aminoácidos:

- el N° de ID de la SEC.: 2 ha reemplazado las posiciones 10-16,
- Thr en la posición 28,
- Ser en la posición 49,
- Ser en la posición 75,

- Thr en la posición 78,
- Ala en la posición 88, y
- Val en la posición 93;

y en la que dicha región variable contiene al menos una
5 modificación seleccionada entre:

- sustitución de Ile en la posición 28,
- sustitución de Gly en la posición 97,
- la combinación de ambas.

10 21. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende una región variable (región V) de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3, en la que
15 dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Val en la posición 2,
- sustitución de Leu en la posición 3, y
- la combinación de ambas.

20 22. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene la secuencia de
25 aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Gly en la posición 97,
- sustitución de Asp en la posición 42 y Arg en la posición
30 44, y
- la combinación de ambas;

y que comprende una región V de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3, en la que dicha región variable
35 contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Val en la posición 2,
- sustitución de Leu en la posición 3, y
- la combinación de ambas.

23. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha secuencia SEC.: 1 está modificada en los siguientes cambios de aminoácidos:

- el N° de ID de la SEC.: 2 ha reemplazado las posiciones 10-16,
- Thr en la posición 28,
- Ser en la posición 49,
- Ser en la posición 75,
- Thr en la posición 78,
- Ala en la posición 88, y
- Val en la posición 93,

en la que dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Ile en la posición 28,
- sustitución de Gly en la posición 97,
- la combinación de ambas;

y que comprende una región variable (región V) de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3, en la que dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Val en la posición 2,
- sustitución de Leu en la posición 3, y
- la combinación de ambas.

24. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una región variable (región V) de una cadena pesada (cadena H) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 1, en la que dicha región variable contiene al menos una modificación seleccionada entre:

- sustitución de Gly en la posición 97,
- sustitución de Asp en la posición 42 y Arg en la posición 44;

y que comprende una región V de una cadena ligera (cadena L) del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos representada por el N° de ID de la SEC.: 3, en la que dicha región variable contiene la modificación:

- 5 - sustitución de Val en la posición 2 y de Leu en la posición 3.

25. El fragmento del anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el cual dicho fragmento del anticuerpo es un fragmento seleccionado entre el grupo de Fab, Fab', F(ab')₂, un anticuerpo de cadena sencilla (scFv), un fragmento dimerizado (Diabody) de la región variable (región V), un fragmento estabilizado con disulfuro de la región V (dsFv) y un péptido que contiene una región determinante de la complementariedad (CDR).

15 26. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la que dicho anticuerpo o fragmento es producido por el transformante KM8759 (FERM BP-8129) o el KM8760 (FERM BP-8130).

20 27. El anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en la que dicho anticuerpo o fragmento se conjuga químicamente o genéticamente con un radioisótopo, una proteína o un fármaco.

25 28. Un transformante que produce el anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

30 29. Un proceso para la producción de un transformante capaz de producir el anticuerpo humano injertado en una CDR, o un fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que comprende:

- 35 - cultivar dicho transformante en un medio de cultivo,
- producir el anticuerpo humano injertado en una CDR o el fragmento de dicho anticuerpo en el cultivo, y
- recuperar anticuerpo o el fragmento del anticuerpo del cultivo.

30. Un ADN que codifica el anticuerpo humano injertado en una CDR, o un fragmento de dicho anticuerpo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

31. Un vector recombinante que comprende el ADN según la reivindicación 30.

32. Un transformante que se obtiene por la introducción del vector recombinante según la reivindicación 31 en una célula huésped.

33. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un principio activo.

34. Un producto terapéutico útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR4, que comprende un anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un principio activo.

35. El producto terapéutico según la reivindicación 34, en el cual dicha enfermedad relacionada con CCR4 está seleccionada entre cáncer y enfermedades inflamatorias.

36. El producto terapéutico según la reivindicación 35, en el cual el cáncer es un cáncer hematológico.

37. El producto terapéutico según la reivindicación 36, en el cual dicho cáncer hematológico está seleccionado entre leucemia y linfomatosis.

38. El producto terapéutico según la reivindicación 35, en el cual dicha enfermedad inflamatoria está seleccionada entre el grupo de una hipersensibilidad de las vías respiratorias o asma bronquial agudas o crónicas, enfermedad atópica cutánea, rinitis alérgica y polinosis.

39. Un fármaco útil para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con CCR4, que comprende un anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un principio activo.

40. El fármaco según la reivindicación 39, en el cual dicha enfermedad relacionada con CCR4 está seleccionada entre cáncer y una enfermedad inflamatoria.

41. El producto para diagnóstico según la reivindicación 40, en el cual dicho cáncer es un cáncer hematológico.

42. El producto para diagnóstico según la reivindicación 41, en el cual dicho cáncer hematológico es leucemia o linfomatosis.

43. El producto para diagnóstico según la reivindicación 40, en el cual dicha enfermedad inflamatoria está seleccionada entre asma crónica por hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad atópica cutánea, rinitis alérgica y polinosis.

44. Un fármaco útil para la terapia de enfermedades inmunes mediadas por Th2, que comprende un anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un principio activo.

45. El fármaco según la reivindicación 44, en el cual dicha enfermedad inmune mediada por Th2 está seleccionada entre asma crónica por hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad atópica cutánea, rinitis alérgica y polinosis.

46. Un fármaco útil para el diagnóstico de enfermedades inmunes mediadas por Th2, que comprende un anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un principio activo.

47. El fármaco según la reivindicación 46, en el cual dicha
enfermedad inmune mediada por Th2 está seleccionada entre asma
crónica por hipersensibilidad de las vías respiratorias, asma
bronquial, enfermedad atópica cutánea, rinitis alérgica y
5 polinosis.

48. El anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento
de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
27, útil en la preparación de una medicina para la detección
10 inmunológica de CCR4.

49. El anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento
de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
27, útil en la preparación de una medicina para la detección
15 inmunológica de una célula que expresa CCR4 en la superficie
celular.

50. El anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento
de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
20 27, útil en la preparación de una medicina para reducir o
deplecionar una célula que expresa CCR4 en la superficie celular.

51. El anticuerpo humano injertado en una CDR o un fragmento
15 de dicho anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
25 27, útil en la preparación de una medicina para inhibir la
producción de citoquinas de una célula Th2.

30

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

<120> Anticuerpo humano injertado en una CDR y fragmento de dicho anticuerpo

5

<130> P-41263

<150> JP 2001-265144

<151> 2001-08-31

10

<160> 63

<170> Patente Int. Ver. 2. 1

15

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> CDR1 H chain V region

<222> (31) .. (35)

<220>

25

<221> CDR2 H chain V region

<222> (50) .. (65)

<220>

<221> CDR3 H chain V region

30

<222> (99)...(108)

<223> Péptido sintético

<400> 1

35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

2

35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
5 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
10 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
15 <211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<400> 2
20 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5

<210> 3
25 <211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <221> CDR1 L chain V region
<222> (24) .. (39)

<220>
<221> CDR2 L chain V region
35 <222> (55) .. (61)

<220>
<221> CDR3 L chain V region
<222> (94)...(102)
40 <223> Péptido sintético

<400> 3
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile Val His Ile
5 20 25 30
Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
10 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
15 100 105 110

<210> 4
<211> 19
20 <212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4
Met Asn Leu Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly
25 1 5 10 15
Val Gln Cys

<210> 5
<211> 98
30 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ADN sintético

35 <400> 5
aacagctatg accatggcgg ccgcgacccc tcaccatgaa cctcgggctc agtttgattt 60

tccttgccct cattttaaaa ggtgtccagt gtgaggtg 98

	<210> 6	
	<211> 97	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
10	<400> 6	
	atgaatccag aggetgcaca ggagagtctc agggacctcc caggctgtac caagtctccc	60
	ccagactcca ccagctgcac ctcaactgg acacctt	97
	<210> 7	
15	<211> 98	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> ADN sintético	
	<400> 7	
	tgtgcagcct ctggattcat ttccagtaat tatggcatgt cttgggtccg ccaggctcca	60
	gggaaggggc tggagtgggt cgcaaccatt agtagtgc	98
25	<210> 8	
	<211> 98	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 8	
35	acagggagtt cttggcattg tctctggaga tggatgaatcg tcccttcaca ctgtctggat	60
	aataggaata agtgctagca ctactaatgg ttgcgacc	98
	<210> 9	
	<211> 98	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> ADN sintético	
	<400> 9	
	acaatgccaa gaactccctg tatctgcaga tgaacagcct gagagtcgag gacacggccc	60
	tgtattactg tgcgagacat agcgatggaa acttcgcg	98
10		
	<210> 10	
	<211> 96	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15		
	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 10	
20	gtaaaacgac ggccagtggg cccttgggtgg aggctgagga gacggtgacc aggggttcct	60
	ggccccaata accaaacgcg aagttccat cgctat	96
	<210> 11	
	<211> 17	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
30		
	<400> 11	
	gatggttcac gtagtgg	17
	<210> 12	
35	<211> 61	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> ADN sintético	
	<400> 12	
	ctgtatctgc agatgaacag cctgagagtc gaggacacgg ccctgtatta ctgtggaaga	60
5	c 61	
	<210> 13	
	<211> 56	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
15	<400> 13	
	gaataagtgc tagcactact aatggttgcg acccactcca gcctcttgc tggagc	56
	<210> 14	
	<211> 19	
20	<212> PRT	
	<213> Mus musculus	
	<400>14	
	Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala	
25	1 5 10 15	
	Ser Ser Ser	
	<210> 15	
	<211> 92	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
35	<400> 15	
	aacagctatg accatggaat tgcctcttc aaaatgaagt tgcctgttag gctgttggtg	60
	ctgatgttct ggattctgc ttccagcagt ga	92

	<210> 16	
	<211> 94	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 16	
10	tagatctgca ggagatggag gccggctctc caggggtgac gggcagggag agtggagact	60
	gagtcacac gatatactg ctggaagcag gaat	94
	<210> 17	
	<211> 92	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
20	<400> 17	
	ctccatctcc tgcagatcta gtcggaacat tgttcattt aatggtgaca catattttaga	60
	atggtacctg cagaagccag gccagctccc ac	92
25	<210> 18	
	<211> 93	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 18	
	tgtgcctgac ccactgccac tgaacctgtc tgggacccca gaaaatcggg tggaaacttt	60
35	atagatcagg agctgtggag actggcctgg ctt	93
	<210> 19	
	<211> 92	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
5	<400> 19	
	tggcagtggg tcaggcacag atttcacact gaaaatcagc agagtggagg ctgaggatgt	60
	tggggtttat tactgcttc aaggttcact tc	92
10	<210> 20	
	<211> 91	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 20	
	gtaaaacgac ggccagtctc gagegtacgt ttgattcca cettgggtccc ttggccgaac	60
20	gtccacggaa gaagtgaacc ttgaaagcag t	91
	<210> 21	
	<211> 17	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
30	<400> 21	
	gtaaaacgac ggccagt	17
	<210> 22	
	<211> 94	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	

	<400> 22	
	tagatctgca ggagatggag gccggctctc caggggtgac gggcagggag agtggagact	60
	gagtcacac aacatcactg ctggaagcag gaat	94
5	<210> 23	
	<211> 94	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 23	
15	tagatctgca ggagatggag gccggctctc caggggtgac gggcagggag agtggagact	60
	gagtcacaa gatcactg ctggaagcag gaat	94
	<210> 24	
	<211> 94	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
25	<400> 24	
	tagatctgca ggagatggag gccggctctc caggggtgac gggcagggag agtggagact	60
	gagtcacaa aacatcactg ctggaagcag gaat	94
30	<210> 25	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 25	
	Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr Ser	
	1 5 10 15	
	Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys	
	20 25	

<210> 26
<211> 18
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens

<400> 26
Asp Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys
1 5 10 15
10 Pro Cys

<210> 27
<211> 97
15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ADN sintético
20
<400> 27
gtgaatccag aggctgcaca ggagagtctc agggaccccc caggctgtac caagctccc 60
ccagactcca ccagctgcac ctcaactgg acacett 97

25 <210> 28
<211> 98
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> ADN sintético
<400> 28
tgtgcagcct ctggattcac cttcagtaat tatggcatgt cttgggtccg ccaggctcca 60
35 gggaaggggc tggagtgggt ctcaaccatt agtagtgc 98

<210> 29
<211> 98
<212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
5	<400> 29	
	acagcgtgtt ctggaattg tctctggaga tggatgaatcg tcccttcaca ctgtctggat	60
	aataggaata agtgctagca ctactaatgg ttgagacc	98
10	<210> 30	
	<211> 98	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 30	
	acaattccaa gaacacgctg tatctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacacggccg	60
20	tgtattactg tgcgagacat agcgatggaa acttcgcg	98
	<210> 31	
	<211> 98	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
30	<400> 31	
	tgtgcagcct ctggattcat ttccagtaat tatggcatgt ctgggtccg ccaggtcca	60
	gggaaggggc tggagtgggt ctcaaccatt agtagtgc	98
	<210> 32	
35	<211> 98	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> ADN sintético			
	<400> 32			
	acaattccaa gaacacgctg tatctgcaga tgaacagcct gagagccgag gacacggcgg			60
5	tgtattactg tggaagacat agcgatggaa acttcgcg			98
	<210> 33			
	<211> 360			
	<212> PRT			
10	<213> Homo sapiens			
	<400> 33			
	Met Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr			
	1	5	10	15
15	Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys Thr Lys Glu			
	20	25	30	
	Gly Ile Lys Ala Phe Gly Glu Leu Phe Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu			
	35	40	45	
	Val Phe Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn Ser Val Val Val Leu Val Leu			
20	50	55	60	
	Phe Lys Tyr Lys Arg Leu Arg Ser Met Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn			
	65	70	75	80
	Leu Ala Ile Ser Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Leu Pro Phe Trp Gly			
	85	90	95	
25	Tyr Tyr Ala Ala Asp Gln Trp Val Phe Gly Leu Gly Leu Cys Lys Met			
	100	105	110	
	Ile Ser Trp Met Tyr Leu Val Gly Phe Tyr Ser Gly Ile Phe Phe Val			
	115	120	125	
	Met Leu Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val Phe			
30	130	135	140	
	Ser Leu Arg Ala Arg Thr Leu Thr Tyr Gly Val Ile Thr Ser Leu Ala			
	145	150	155	160
	Thr Trp Ser Val Ala Val Phe Ala Ser Leu Pro Gly Phe Leu Phe Ser			
	165	170	175	
35	Thr Cys Tyr Thr Glu Arg Asn His Thr Tyr Cys Lys Thr Lys Tyr Ser			
	180	185	190	
	Leu Asn Ser Thr Thr Trp Lys Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile			
	195	200	205	
	Leu Gly Leu Val Ile Pro Leu Gly Ile Met Leu Phe Cys Tyr Ser Met			

13

	210	215	220	
	Ile Ile Arg Thr Leu Gln His Cys Lys Asn Glu Lys Lys Asn Lys Ala			
	225	230	235	240
	Val Lys Met Ile Phe Ala Val Val Val Leu Phe Leu Gly Phe Trp Thr			
5	245	250	255	
	Pro Tyr Asn Ile Val Leu Phe Leu Glu Thr Leu Val Glu Leu Glu Val			
	260	265	270	
	Leu Gln Asp Cys Thr Phe Glu Arg Tyr Leu Asp Tyr Ala Ile Gln Ala			
	275	280	285	
10	Thr Glu Thr Leu Ala Phe Val His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Ile Tyr			
	290	295	300	
	Phe Phe Leu Gly Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Ile Leu Gln Leu Phe Lys			
	305	310	315	320
	Thr Cys Arg Gly Leu Phe Val Leu Cys Gln Tyr Cys Gly Leu Leu Gln			
15	325	330	335	
	Ile Tyr Ser Ala Asp Thr Pro Ser Ser Ser Tyr Thr Gln Ser Thr Met			
	340	345	350	
	Asp His Asp Leu His Asp Ala Leu			
	355	360		
20				
	<210> 34			
	<211> 357			
	<212> ADN			
	<213> Secuencia artificial			
25				
	<220>			
	<221> CDS			
	<222> 1. 357			
	<223> ADN sintético			
30				
	<400> 34			
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac ttg gta cag cct ggg agg			48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg			
	1	5	10	15
35	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc agt aat tat			96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30	
	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc			144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

14

	35	40	45	
	gca acc att agt agt get age act tat tee tat tat cca gae agt gtg			192
	Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
	50	55	60	
5	aag gga cga ttc acc ate tee aga gac aat gcc aag aac tee ctg tat			240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
	65	70	75	80
	ctg cag atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gcc ctg tat tac tgt			288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
10	85	90	95	
	gcg aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg gge cag gga			336
	Ala Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110	
	acc ctg gtc acc gtc tee tea			357
15	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115			
	<210> 35			
	<211> 357			
20	<212> ADN			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<221> CDS			
25	<222> 1. 357			
	<223> ADN sintético			
	<400> 35			
	gag gtg cag ctg gtg gag tet ggg gga gac ttg gta cag cct ggg agg			48
30	Glu Val Gln Leu Val' Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg			
	1	5	10	15
	tee ctg aga etc tee tgt gca gcc tet gga ttc att ttc agt aat tat			96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30	
35	ggc atg tet tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc			144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45	
	gca acc att agt agt get age act tat tcc tat tat cca gac agt gtg			192
	Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			

				15	
	50	55	60		
	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ctg tat				240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr				
	65	70	75	80	
5	ctg cag atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gcc ctg tat tac tgt				288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys				
		85	90	95	
	gga aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga				336
	Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly				
10		100	105	110	
	acc ctg gtc acc gtc tcc tca				357
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115				
15	<210> 36				
	<211> 357				
	<212> ADN				
	<213> Secuencia artificial				
20	<220>				
	<221> CDS				
	<222> 1. 357				
	<223> ADN sintético				
25	<400> 36				
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac ttg gta cag cct ggg agg				48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg				
	1	5	10	15	
	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc agt aat tat				96
30	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr				
		20	25	30	
	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca gac aag agg ctg gag tgg gtc				144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val				
		35	40	45	
35	gca acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg				192
	Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val				
		50	55	60	
	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ctg tat				240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr				

	65	70	75	80	
	ctg cag atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gcc ctg tat tac tgt				288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys				
	85	90	95		
5	gcg aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga				336
	Ala Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly				
	100	105	110		
	acc ctg gtc acc gtc tcc tca				357
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser				
10	115				
	<210> 37				
	<211> 357				
	<212> ADN				
15	<213> Secuencia artificial				
	<220>				
	<221> CDS				
	<222> 1 . 357				
20	<223> ADN sintético				
	<400> 37				
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac ttg gta cag cct ggg agg				48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg				
25	1	5	10	15	
	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc agt aat tat				96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr				
	20	25	30		
30	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca gac aag agg ctg gag tgg gtc				144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val				
	35	40	45		
	gca acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg				192
	Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val				
35	50	55	60		
	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc ctg tat				240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr				
	65	70	75	80	
	ctg cag atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gcc ctg tat tac tgt				288

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

gga aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga 336

Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly

5 100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tcc tea 357

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

10 $\langle 210 \rangle$ 38

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 $\langle 220 \rangle$

<221> CDS

$\langle 222 \rangle$ 1.336

<223> ADN sintético

20 <400> 38

gat ate gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

gag ccg gcc tee ate tcc tgc aga tct agt egg aac att gtt cat att 96

25 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile Val His Ile

20 25 30

aat ggt gac aca tat tta gaa tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct 144

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

30 cca cag etc ctg ate tat aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca ggc aca gat ttc aca ctg aaa ate 240

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

35 65 70 75 80

age aga gtg gag get gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

tca ctt ctt ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa ate aaa 336

	Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys															
	100				105				110							
	<210> 39															
5	<211> 336															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
10	<221> CDS															
	<222> 1. 336															
	<223> ADN sintético															
	<400> 39															
15	gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tee ctg ccc gtc acc cct gga												48			
	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly															
	1				5				10				15			
	gag ccg gcc tee ate tcc tgc aga tct agt cgg aac att gtt cat att												96			
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile Val His Ile															
20	20				25				30							
	aat ggt gac aca tat tta gaa tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct												144			
	Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser															
	35				40				45							
	cca cag etc ctg ate tat aaa gtt tee aac cga ttt tct ggg gtc cca												192			
25	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro															
	50				55				60							
	gac agg ttc agt ggc agt ggg tea ggc aca gat ttc aca ctg aaa ate												240			
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile															
	65				70				75				80			
30	age aga gtg gag get gag gat gtt ggg gtt tat tae tgc ttt caa ggt												288			
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly															
	85				90				95							
	tea ctt ctt ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa ate aaa												336			
	Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys															
35	100				105				110							

<210> 40
<211> 336
<212> ADN

	<213> Secuencia artificial				
	<220>				
	<221> CDS				
5	<222> 1. 336				
	<223> ADN sintético				
	<400> 40				
	gat ate ttg atg act cag tet cca etc tcc ctg ccc gtc acc cct gga				48
10	Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly				
	1	5	10	15	
	gag ccg gcc tee ate tee tgc aga tet agt egg aac att gtt cat att				96
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile Val His Ile				
	20	25	30		
15	aat ggt gac aca tat tta gaa tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tet				144
	Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser				
	35	40	45		
	cca cag etc ctg ate tat aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca				192
20	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro				
	50	55	60		
	gac agg ttc agt ggc agt ggg tca ggc aca gat ttc aca ctg aaa ate				240
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile				
	65	70	75	80	
25	age aga gtg gag get gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc ttt caa ggt				288
	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly				
	85	90	95		
	tca ctt ctt ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa ate aaa				336
	Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys				
30	100	105	110		
	<210> 41				
	<211> 336				
	<212> ADN				
35	<213> Secuencia artificial				
	<220>				
	<221> CDS				
	<222> 1. 336				

	<223> ADN sintético				
	<400> 41				
	gat gtt ttg atg act cag tct cca etc tcc ctg ccc gtc acc cct gga				48
5	Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly				
	1	5	10	15	
	gag ccg gcc tcc ate tcc tgc aga tct agt cgg aac att gtt cat att				96
	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile Val His Ile				
	20	25	30		
10	aat ggt gac aca tat tta gaa tgg tac ctg cag aag cca ggc cag tct				144
	Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser				
	35	40	45		
	cca cag etc ctg ate tat aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca				192
	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro				
15	50	55	60		
	gac agg ttc agt ggc agt ggg tca ggc aca gat ttc aca ctg aaa ate				240
	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile				
	65	70	75	80	
	age aga gtg gag get gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc ttt caa ggt				288
20	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly				
	85	90	95		
	tca ctt ctt ccg tgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa ate aaa				336
	Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys				
	100	105	110		
25	<210> 42				
	<211> 357				
	<212> ADN				
	<213> Secuencia artificial				
30	<220>				
	<221> CDS				
	<222> l. 357				
	<223> ADN sintético				
35	<400> 42				
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg				48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly				
	1	5	10	15	

21

	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aat tat	96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
	20 25 30	
	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc	144
5	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	tca acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg	192
	Ser Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
	50 55 60	
10	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat	240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
15	85 90 95	
	gcg aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga	336
	Ala Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly	
	100 105 110	
	acc ctg gtc acc gtc tcc tca	357
20	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115	
	<210> 43	
	<211> 357	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> CDS	
30	<222> 1.,357	
	<223> ADN sintético	
	<400> 43	
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg	48
35	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc agt aat tat	96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr	
	20 25 30	

	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc	144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	tca acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg	192
5	Ser Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
	50 55 60	
	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat	240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
10	65 70 75 80	
	ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	gcg aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga	336
15	Ala Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly	
	100 105 110	
	acc ctg gtc acc gtc tcc tca	357
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115	
20	<210> 44	
	<211> 357	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<221> CDS	
	<222> 1. 357	
	<223> ADN sintético	
30	<400> 44	
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg	48
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
35	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aat tat	96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
	20 25 30	
	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc	144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	

23

	35	40	45	
	tea acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg			192
	Ser Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
	50	55	60	
5	aag gga cga ttc acc ate tee aga gac aat tee aag aac acg ctg tat			240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
	65	70	75	80
	ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gtg tat tac tgt			288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
10	85	90	95	
	gga aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga			336
	Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110	
	acc ctg gtc acc gtc tcc tea			357
15	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115			
	<210> 45			
	<211> 357			
20	<212> ADN			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<221> CDS			
25	<222> 1.357			
	<223> ADN sintético			
	<400> 45			
	gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg			48
30	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
	1	5	10	15
	tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc agt aat tat			96
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30	
35	ggc atg tct tgg gtc cgc cag get cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc			144
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45	
	tea acc att agt agt get agc act tat tcc tat tat cca gac agt gtg			192
	Ser Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			

24

	50	55	60	
	aag gga cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat			240
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
	65	70	75	80
5	ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gtg tat tac tgt			288
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
		85	90	95
	gga aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg ggc cag gga			336
	Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly			
10		100	105	110
	acc ctg gtc acc gtc tcc tca			357
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115			
15	<210> 46			
	<211> 414			
	<212> ADN			
	<213> Mus musculus			
20	<220>			
	<221> CDS			
	<222> 1. 414			
	<400> 46			
25	atg aac ctc ggg ctc agt ttg att ttc ctt gcc ctc att tta aaa ggt			48
	Met Asn Leu Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly			
	1	5	10	15
	gtc cag tgt gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac tta atg aag			96
	Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Met Lys			
30		20	25	30
	cct gga ggg tcc ctg aaa atc tcc tgt gca gcc tct gga ttc att ttc			144
	Pro Gly Gly Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe			
		35	40	45
	agt aat tat ggc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gac atg agg ctg			192
35	Ser Asn Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Met Arg Leu			
		50	55	60
	gaa tgg gtc gca acc att agt agt get agt act tat tcc tat tat cca			240
	Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro			
	65	70	75	80

gac agt gtg aag gga cga ttc acc ata tcc agg gac aac gcc gag aac 288
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn
85 90 95
tcc cta tat ctg caa atg aat agt ctg agg tct gag gac aca ggc ata 336
5 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Gly Ile
100 105 110
tat tac tgt gga aga cat agc gat gga aac ttc gcg ttt ggt tat tgg 384
Tyr Tyr Cys Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp
115 120 125
10 ggc cga ggg act ctg gtc act gtc tct gca 414
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 47
15 <211> 138
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 47
20 Met Asn Leu Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Met Lys
20 25 30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe
25 35 40 45
Ser Asn Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Met Arg Leu
50 55 60
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Tyr Pro
65 70 75 80
30 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn
85 90 95
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Gly Ile
100 105 110
Tyr Tyr Cys Gly Arg His Ser Asp Gly Asn Phe Ala Phe Gly Tyr Trp
35 115 120 125
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 48

<211> 396
<212> ADN
<213> Mus musculus

5 <220>
<221> CDS
<222> 1. 396

<400> 48

10 atg aag ttg cct gtt agg ctg ttg gtg ctg atg ttc tgg att cct get 48
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
tcc agc agt gat gtt ttg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc 96
Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
15 20 25 30
agt ctt gga gat caa gcc tcc atc tet tgc aga tct agt cgg aac att 144
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile
35 40 45
gtt cat att aat ggt gac aca tat tta gaa tgg tac ctg cag aga ccg 192
20 Val His Ile Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Arg Pro
50 55 60
ggc cag tct cca aag ctc cta atc tac aaa gtt tcc aac cga ttt tet 240
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
25 ggg gtc cca gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca 288
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
ctc aag atc agc aga gtg gag get gag gat ctg gga gtt tat tac tgc 336
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
30 100 105 110
ttt caa ggt tca ctt ctt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc agg ctg 384
Phe Gln Gly Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
115 120 125
gaa atc aga cgg 396
35 Glu Ile Arg Arg
130

<210> 49
<211> 132

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 49

5 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Asn Ile
10 35 40 45
Val His Ile Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Arg Pro
50 55 60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
15 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110
Phe Gln Gly Ser Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
20 115 120 125
Glu Ile Arg Arg
130

<210> 50
25 <211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> ADN sintético

<400> 50
aaggaaaaaa gcggccgcga cccctcacca tgaacctcg 39

35 <210> 51
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> ADN sintético	
	<400> 51	
5	cgatgggccc ttggtggagg ctgcagagac agtgaccag	39
	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<210> 52	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
15	<400> 52	
	ccggaattcg cctcctcaaa atgaagttgc c	31
	<210> 53	
	<211> 31	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ADN sintético	
25	<400> 53	
	agccaccgta cgtctgattt ccagcctggt g	31
	<210> 54	
30	<211> 97	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> ADN sintético	
	<400> 54	
	atgaatccag aggctgcaca ggagagtctc agggaccccc caggctgtac caagcctccc	60
	ccagactcca ccagctgcac ctacactgg acacott	97

<210> 55
<211> 28
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

10 <400> 55
Asn Pro Thr Asp Ile Ala Asp Thr Thr Leu Asp Glu Ser Ile Tyr Ser
1 5 10 15
Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys
20 25

15
<210> 56
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Péptido sintético

<400> 56

25 Asp Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys
1 5 10 15
Pro Cys

<210> 57
30 <211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Péptido sintético

<400> 57
Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro
1 5 10 15

Cys

<210> 58
<211> 16
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

10

<400> 58
Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys
1 5 10 15

15 <210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 59
Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys Pro Cys

25 1 5 10 15

<210> 60
<211> 14
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

35 <400> 60
Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Cys
1 5 10

<210> 61

295
279

<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 61
Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Cys

10 1 5 10

<210> 62
<211> 12
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20 <400> 62
Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Cys
 1 5 10

<210> 63
<211> 11
<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <400> 63
Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Cys
 1 5 10

35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
(Apoderado)

ASUNTO Radicación 04-17609
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 12158
 Folios 05

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/JP02/08828
Fecha de Presentación Internal. 30 de Agosto de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 06 a 105	como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 57 a 61 Folios: 254 a 264	como se radicó inicialmente como se modificó el 11/04/08.
<u>Figuras:</u>	Folios: 116 a 176 Folios: 265 a 295	como se radicó inicialmente como se radicó el 11/04/08.
<u>Prioridad:</u>	Folio: 1 Fecha: 31/08/2001 País: JP Número 200265144	
<u>Rta del solicitante:</u>	Folios: 248 a 253	

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud (folio 1): "Anticuerpo humano injertado en una CDR y fragmento de dicho anticuerpo".
- La presente solicitud se refiere a un anticuerpo humano injertado en una CDR o el fragmento de éste, que reacciona específicamente con la región extracelular del receptor 4 de la quimiocina CC humano (CCR4).
- El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un anticuerpo humanizado específico para CCR4, así como productos terapéuticos que lo contengan.
- Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, que reacciona específicamente con una región extracelular del receptor 4 de la quimiocina CC humana (CCR4).
- La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es: A61; 39/395, A61P 35/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción de la solicitud en estudio presenta los siguientes defectos:

- Con la información relacionada no se evidencia una resolución real al problema planteado en la solicitud, no es claro cuáles son los péptidos que poseen acción terapéutica, y cuál es el efecto técnico novedoso sobre el Estado de la Técnica y los compuestos de referencia.
- El capítulo descriptivo no es claro al no aportar los fragmentos o los anticuerpos injertados con las CDR específicos que presentan acción terapéutica.

Por lo anterior, la descripción no cumple con el requisito de claridad y/o divulgación completa que permita su comprensión y ejecución de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486 y/o art. 22 del Tratado PCT

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio presenta los siguientes defectos:

- El capítulo reivindicatorio en general presenta un elevado número de reivindicaciones que restan concisión a la solicitud debido principalmente a que no se enfocan en la estructura de la molécula o grupo de moléculas evaluadas sino por sus resultados esperados, su uso, y su relación funcional con otras moléculas.

- Las reivindicaciones 6 a 11, 34 a 38 por ejemplo, se encuentran caracterizadas por un resultado esperado que no permite evidenciar las características técnicas esenciales de la solicitud.
- Algunas reivindicaciones presentan una amplitud mayor a lo desarrollado y por lo mismo no tienen sustento en la descripción por cuanto se reclaman anticuerpos que tienen sitios que pueden ser sustituibles por cualquier otro aminoácido. Tal es el caso de las reivindicaciones 14, 16 y 17 entre otras, las cuales involucran una cantidad de péptidos resultantes sobre los cuales no se presenta evidencia terapéutica.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio NO cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 39 a 51 se encuentran caracterizadas por su uso o utilidad.

Por dicha razón, las reivindicaciones analizadas no se pueden considerar invenciones y que por lo tanto no pueden obtener patente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 31 de Agosto de 2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0067791	CCR4 Antagonists in sepsis	16 Noviembre de 2000

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La solicitud en estudio divulga un anticuerpo humano injertado en una CDR, o el fragmento de dicho anticuerpo, que reacciona específicamente con una región extracelular del receptor 4 de la quimiocina CC humana (CCR4).

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña de igual forma anticuerpos humanizados anti CCR4 y su método de producción por medio

de técnicas de clonación y recombinación convencionales, así como sus productos relacionados (vector, célula huésped) y derivados. Sin embargo, aunque las secuencias específicas no sean conocidas, las moléculas reclamadas, su efecto, y la forma como se pueden determinar estas secuencias eran bien conocidas en el estado de la técnica en el momento de la presentación prioritaria de la solicitud como se evidencia en D1.

La única diferencia con D1 es que la solicitud menciona las secuencias específicas de aminoácidos de cada CDR, sin embargo, estas secuencias eran las que cualquier técnico medianamente versado en el arte hubiera podido identificar mediante ingeniería genética, conociendo las enseñanzas de D1 donde a su vez se presentan los residuos específicos en los que se ubican las secuencias variables de cada cadena. Adicionalmente, sin tener evidencias de que la molécula reivindicada en la solicitud, Injertada en los CDR, tenga un efecto inesperado, no se considera que la construcción de estas moléculas ofrezca un salto cuantitativo al Estado de la Técnica como ya se ha indicado en el concepto técnico anterior.

El problema técnico planteado en esta solicitud que era el de proveer eficazmente un anticuerpo humanizado específico para CCR4, así como productos terapéuticos que lo contengan, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos.

De esta forma se establece que las reivindicaciones 1 a 51 no cumplen con el requisito de Nivel Inventivo.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que el documento del estado de la técnica D1 no describe antagonistas de receptor CCR4 útiles para tratamiento y/o prevención de sépsis o choque séptico. Pero WO0067791 no describe anticuerpos CCR4 específicos como los anti-CCR4 injertados en CDR de la presente invención, con las CDR específicas que se describen. Estos anticuerpos anti-CCR4 injertados en CDR presentan excelentes propiedades como la descrita y particular de no reaccionar con plaquetas humanas, característica que no resulta de ningún modo obvia a partir de D1.

Sin embargo, no se encuentra a lo largo de todo el capítulo descriptivo una solución positiva para este problema técnico, limitándose únicamente a desarrollar diferentes CDRs que se unen al receptor en cuestión. Al no existir soporte para todos los compuestos reclamados, y dada la cantidad de compuestos que pueden surgir a partir de la información dada, no es posible identificar que su acción sea como tal la determinada en la solicitud. Por esto se sugiere que la solicitud se limite a los compuestos que fueron evaluados con sus correspondientes secuencias.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0067791	1 - 51	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

_____ 30.09.2016

CONCEPTO TÉCNICO No. 3362	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202089
-------------------------------------	--