

LLOREDA-CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C.

Tel: +57 (1) 3264770 - 6069700 Fax +57 (1) 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-110749- -00010-0000

Fecha: 2015-12-17 16:49:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-ABBVIE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "INMUNOENLAZADORES DIRIGIDOS CONTRA EL TNF".-Clase C07K
16/24.-Expediente número 14-110.749-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Agosto de 2015 y a mi memorial de plazo de 27 de octubre de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **9345** en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio, Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano, la cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha modificado su redacción con el fin de limitar el alcance de la misma. En este sentido, la nueva reivindicación 1 se refiere a una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano, en donde la proteína de enlace comprende al menos una región variable de cadena pesada (región VH) y al menos una región variable de cadena ligera (región VL), caracterizada porque, la región VH comprende:
 - (a) tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que se encuentran en la región VH de cualquiera de las SEC ID NOs: 1053-1062; o
 - (b) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1053-1062; y la región VL que comprende:
 - (c) Tres CDRs de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072; o
 - (d) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072

Además de lo anterior, la nueva reivindicación 1 presenta sustento en la reivindicación 10 originalmente presentada y en las tablas 30 y 31 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

- **Nueva reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada, en donde se ha modificado su redacción con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada y ahora se refiere a la proteína de enlace de la reivindicación 1, caracterizada porque, comprende una molécula de inmunoglobulina o un scFv.
- **Nueva reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 19 actualmente presentada, en donde se ha eliminado la referencia al término "*al menos*", además su dependencia de ha modificado de acuerdo a la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas reivindicaciones 4-13:** Corresponden a nuevas reivindicaciones que presentan sustento en las páginas 201-211 de la memoria descriptiva de la presente solicitud. Además de lo anterior, estas reivindicaciones se refieren a secuencias de aminoácidos específicas de las regiones de variable de cadena pesada (VH) y ligera (VL) de la proteína de enlace de la nueva reivindicación 3.

Me permito señalar que las reivindicaciones **1, 2, 4-10, 12-18, 20 y 21** del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud original fueron **eliminadas** del documento modificado.

Adicionalmente, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano, que es el objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, inicialmente me permito manifestar que el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 1, 2, 4, 6-9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 21 manifestando que carecen de claridad y concisión ya que no se define correctamente la proteína de enlace además de mencionar resultados a alcanzar.

En este sentido, me permito resaltar que las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio se hicieron con el único propósito de restringir aún más la materia reclamada, de manera que ahora se refiere única y exclusivamente a una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano con secuencias de aminoácidos concretas en las regiones variables de cadena pesada y ligera.

Ahora bien, frente a los señalamientos hechos por el Señor Examinador en cuanto a las reivindicaciones anteriormente mencionadas, me permito mencionar que las reivindicaciones 1, 2, 4, 6-9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 21 fueron eliminadas del presente capítulo reivindicatorio. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que dichas objeciones sean retiradas.

Por otro lado, el Señor Examinador afirma:

- ✓ *"Las reivindicaciones 11 y 13 no se encuentran sustentadas en la descripción debido a que hace referencia a una proteína de enlace o una proteína de enlace conjugada, pero todas las realizaciones mencionadas no han sido probadas en los ejemplos divulgados en la descripción (Págs. 87 a 225 Radicado N° 14-110749-00000-0000) ya que dichos ejemplos tienen sustento únicamente para inmunoglobulinas y proteínas scFV, así como tampoco existe sustento para los conjugados con agentes terapéuticos en ninguna realización."*

Con referencia al anterior señalamiento, me permito manifestar que la reivindicación 13 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Ahora, me permito resaltar que las proteínas de enlace mencionadas en la presente invención son totalmente entendibles para una persona versada en la materia. Adicionalmente tanto las proteínas de enlace como la producción de las mismas encuentran pleno sustento en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Por otro lado, con respecto a la reivindicación 11 (*nueva reivindicación 2*) me permito resaltar que con base en el señalamiento del Señor Examinador, esta reivindicación ahora se refiere específicamente a la proteína de enlace de la reivindicación 1, caracterizada porque, comprende una molécula de inmunoglobulina o un scFv.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, amablemente solicito que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 19 a 21 no son claras debido a que incluyen la expresión "al menos" que es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminarla o sustituirla por un término preciso o un rango concreto. Además dichas reivindicaciones son redundantes ya que reclaman el mismo método redactado de forma diferente. Se sugiere unificar dichas reivindicaciones para evitar reclamar el mismo objeto en varias reivindicaciones."*

Con base en lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 21 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, me permito resaltar que el término "*al menos*" de la reivindicación 19 (*nueva reivindicación 3*) ha sido eliminado. Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción al respecto sea retirada.

En vista de lo anterior, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además las reivindicaciones ahora presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio incorporan elementos y características esenciales que deben ser tomadas en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

4. UNIDAD DE INVENCION.

Por otro lado, el Señor Examinador señala que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 6 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes.

En conexión con lo anterior, el Señor examinador establece que dichos grupos se caracterizan por tener una región variable de cadena pesada (VH) y cadena ligera (VL) que comprenden secuencias de aminoácidos seleccionadas de un grupo amplio de distintas SEC ID NO.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con las modificaciones señaladas en el numeral 3.1 del presente memorial, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a proteger materia que comparte **un único concepto inventivo tanto estructural como funcionalmente de las secuencias de aminoácidos de proteínas de enlace TNF- α humano maduro** y que por lo tanto cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

Adicionalmente, me permito resaltar que en la memoria descriptiva de la presente aplicación el anticuerpo de TNF anti-humano de ratón, MAK-199, fue humanizado y madurado por afinidad para generar un panel de MA195 humanizado que tenía afinidad y cinética de enlace mejorada contra el TNF- α tanto de humano y de cyno TNF, en donde los ejemplos de la presente invención describen la maduración por afinidad del TNF anti-humano, MAK-199.

De la misma forma, la región variable de cadena pesada de las proteínas de enlace se caracteriza por tener tres CDRs y la región variable de cadena ligera de igual manera, derivadas de los anticuerpos MAK 199, que fueron sometidos a mutagénesis usando PCR para crear múltiples anticuerpos, en donde cada uno de los integrantes de la región variable de cadena pesada y cadena ligera fueron probadas para enlazarse a TNF- α .

Por otro lado, las tablas 27 y 28 de la memoria descriptiva de la presente aplicación muestran secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera de las proteínas de enlace MAK 199, en donde estas tablas identifican las tres CDRs para cada VH y VL de las proteínas de enlace. Cada una de las regiones de variable de cadena pesada de las proteínas de enlace que tiene tres CDRs y cada región variable de cadena ligera que al igual comprende tres CDRs fueron individualmente administradas y determinadas para enlazarse a TNF- α específicamente, además los enlazantes individuales de la TNF- α fueron usados para preparar secuencias finales de MAK 199 para la VH y VL.

En este sentido las secuencias individuales de MAK 199 mostradas para enlazarse a TNF fueron convertidas en secuencias de inmunoglobulina de longitud completa, que fueron debidamente probadas para la capacidad de neutralización utilizando ensayos inmunoenzimáticos (Tablas 33-34 de la memoria descriptiva de la presente aplicación).

Así entonces, es evidente que las proteínas de enlace y las secuencias de aminoácidos de las tablas de la presente invención muestran estructuras exactas de la región variable de cadena pesada y cadena liviana de las proteínas de enlace como las reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto una persona normalmente versada en la materia al leer la memoria descriptiva originalmente presentada con la solicitud sabría que las proteínas de enlace fueron obtenidas de los mismos anticuerpos parentales que tienen seis CDRs y que se unen a TNF- α específicamente, basados claramente en las secuencias mostradas en los ejemplos y tablas de la descripción.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que el solicitante de la presente aplicación observa que la descripción como fue presentada originalmente proporciona ejemplos de trabajo de la estabilidad in vitro, la afinidad de unión y la actividad biológica de las proteínas de enlace aquí reclamadas, describiendo así aún más para un experto en la técnica cómo las proteínas de unión comparten similitudes en las secuencias de la VH y VL (en función de su anticuerpo parental compartido) y que se traducen en similitudes funcionales.

Adicionalmente, me permito manifestar que de acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, en su numeral 2.11.1 se establece: "*Se debe entender por "único concepto inventivo" al conjunto de características (o elementos) técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las invenciones*", por lo tanto, es claro que la presente invención se centra en proteger una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano. Ante esto, muy amablemente me permito declarar que la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión comparte un único concepto inventivo. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción al respecto sea retirada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 19 y demás reivindicaciones dependientes actualmente presentadas carecen de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO 2004/050683 (D1)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador establece que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención ya que el documento D1 divulga proteínas aisladas, anticuerpos o porciones de unión al antígeno de los mismos, los cuales se unen al factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α) y las composiciones relacionadas basadas en dichos anticuerpos y moléculas. Este documento también divulga las composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos, tanto como los métodos terapéuticos y de diagnóstico en los cuales se emplean estos anticuerpos.

Adicionalmente, el Señor Examinador establece que el documento D1 divulga anticuerpos biespecíficos o bifuncionales que constituyen híbridos artificiales que tienen dos pares de cadenas livianas y dos pares de cadenas pesadas y por ende dos diferentes sitios de unión (Pág. 30, Párr. [0116]), dichos anticuerpos pueden ser generados de tal manera que comprendan (i) dos anticuerpos uno con especificidad a TNF- α y un segundo anticuerpo con especificidad a una segunda molécula, (ii) un anticuerpo sencillo que tiene una cadena específica para TNF- α y una segunda cadena específica para otra molécula o (iii) una anticuerpo de cadena sencilla que tenga especificada para TNF- α y para otra molécula (Pág. 33, Párr. [0129], documento D1).

Además de lo anterior, el Señor Examinador establece que el documento D1 menciona que los anticuerpos Anti-TNF- α pueden conjugarse con agentes terapéuticos, que pueden ser una toxina o un radioisótopo (Pág. 8, Párr. [0042], documento D1) por ejemplo se puede emplear un anticuerpo anti-TNF- α completamente humano el cual es etiquetado a través de la conjugación con biotina o con avidina-peroxidasa de rábano (HRP) (Pág. 91, Párr. [0249]), se incluyen además las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican cualquiera de los anticuerpos descritos, los vectores que contienen dichos ácidos nucleicos o las células huésped transformadas con dichos vectores y los métodos para producir un anti-TNF- α que comprenden cultivar una célula huésped bajo las condiciones apropiadas en las cuales se expresa el ácido nucleico para producir el anticuerpo seguido de la recuperación del anticuerpo (Pág. 7, Párr. [0036], documento D1).

Así entonces, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D1 consiste en que la proteína de unión de la solicitud comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la cadena pesada de cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478-486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077; o cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478-486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077.

Adicionalmente, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y el documento D1 consiste en que el método de la solicitud comprende una proteína de enlace o fragmentos de la misma de acuerdo con la reivindicación 3.

Consecuentemente, el Señor Examinador establece que la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía anticuerpos monoclonales anti TNF- α con CDRs de la cadena pesada alternativos a los divulgados en el documento D1, los cuales pueden ser generados por metodologías ampliamente conocidas en el estado de la técnica que permiten la generación de anticuerpos anti-TNF- α de alta afinidad, para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De esta manera, me permito resaltar que si bien el documento D1 describe la producción de anticuerpos monoclonales usados en diferentes sistemas (Ejemplo 2 del documento D1), en donde por ejemplo, los anticuerpos humanos fueron producidos usando modificaciones genéticas en ratones y en conejos inmunizados y los ejemplos de los anticuerpos incluyen proteínas que tienen una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la SEC ID NO: 70 o 74 y además la región variable de cadena ligera comprende la SEC ID NO: 72, en ningún momento el señor Examinador provee argumentos claros que especifiquen **¿Qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar las secuencias de aminoácidos del documento D1 y así llegar a las secuencias específicas del nuevo capítulo reivindicatorio?**

Así entonces, al realizar un análisis exhaustivo del documento D1 es claro que este **no menciona o sugiere una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano con las mismas características estructurales y esenciales de la mencionada en el nuevo capítulo reivindicatorio, ni tampoco divulga un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante un inmunoensayo.**

En este sentido, me permito manifestar que la nueva reivindicación 1 se centra en reclamar una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano, en donde la proteína de enlace comprende al menos una región variable de cadena pesada (región VH) y al menos una región variable de cadena ligera (región VL), caracterizada porque, la región VH comprende:

- (a) tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que se encuentran en la región VH de cualquiera de las SEC ID NOs: 1053-1062; o
- (b) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1053-1062; y la región VL que comprende:
- (c) Tres CDRs de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072; o
- (d) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072.

Adicionalmente y con base en lo mencionado en la nueva reivindicación 1, la nueva reivindicación 3 se refiere a un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante un inmunoensayo, caracterizado porque, el inmunoensayo comprende poner en contacto a una muestra de prueba con al menos una proteína de enlace o fragmentos de las mismas, de acuerdo con la proteína de enlace de la reivindicación 1.

Así entonces, vale la pena resaltar que el documento D1 falla en enseñar o sugerir que el cambio de las secuencias de los anticuerpos sería efectivo para la unión a TNF y mucho menos para neutralizarlo.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de las enseñanzas del documento D1 una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano y un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicha proteína de enlace podría derivarse de esta anterioridad, es claro que el documento D1 no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio y sus respectivas reivindicaciones presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1 cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano y además un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo y que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que tanto la proteína de enlace como el método descrito con características específicas, plenamente soportados dentro del texto de la descripción y lo cual es objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser anticipados y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas del documento D1, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **217** y **218** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

8. En vista de lo anterior, ruego proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados, conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de enlace que se enlaza específicamente al TNF- α humano, la proteína de enlace comprende al menos una región variable de cadena pesada (región VH) y al menos una región variable de cadena ligera (región VL), caracterizada porque, la región VH comprende:
 - (a) tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que se encuentran en la región VH de cualquiera de las SEC ID NOs: 1053-1062; o
 - (b) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1053-1062; y la región VL que comprende:
 - (c) Tres CDRs de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072; o
 - (d) La secuencia de cualquiera de las SEC ID Nos: 1063-1072
2. La proteína de enlace de la reivindicación 1, caracterizada porque, comprende una molécula de inmunoglobulina o un scFv.
3. Un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante un inmunoensayo, caracterizado porque, el inmunoensayo comprende poner en contacto la muestra de prueba con la proteína de enlace o fragmentos de las mismas, de acuerdo con la reivindicación 1.
4. El método de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de SEC ID NO: 1053 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de SEC ID NO:1063.
5. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de la SEC ID NO: 1054 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de la SEC ID NO: 1064.
6. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1055 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1065.

7. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1056 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1066.
8. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1057 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1067.
9. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1058 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1068.
10. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1059 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1069.
11. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1060 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1070.
12. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1061 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1077.
13. La proteína de enlace de la reivindicación 3, donde la región VH comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1062 y la región VL comprende las secuencias de aminoácidos de las tres CDRs de las SEC ID No: 1072.