

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259753- -00007-0000

Fecha: 2015-07-06 16:20:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 10

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ELIMINACIÓN DE CÉLULAS DIANA POR PARTE DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS ESPECÍFICAS DE VIRUS UTILIZANDO COMPLEJOS QUE COMPRENDEN MHC DE CLASE I".-Clase C07K 16/46.- Expediente número 13-259.753.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de abril de 2015.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **3423**, en relación con en relación con la existencia de materia no considerada como invención y la excepción a la Patentabilidad 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 remplace al actualmente presentado, con el propósito de restringir y dar mayor claridad a la materia reclamada y así superar las objeciones presentadas como parte del segundo 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 el método para la producción de

un complejo de proteínas de fusión recombinante, el 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:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual incluye las características técnicas de las reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas. Concretamente, se especifica que el polipéptido de fusión comprende, *"en dirección N-terminal a C-terminal, un péptido inductor de respuesta de células T, una β 2-microglobulina y los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I"*. Adicionalmente, se agrega que las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro del complejo recombinante incluyen *"un dominio CH2 y un dominio CH3 de origen humano"*. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de las reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas y en las líneas 22 a 25 de la página 12 y líneas 3 a 8 de la página 46 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 4:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 2 a 4 del capítulo actualmente presentado.
- **Nuevas Reivindicaciones 5 a 10:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 7 a 12 del capítulo actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 11:** tiene como base la reivindicación 13 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para especificar que el polipéptido de fusión del complejo reclamado comprende exclusivamente, *"en dirección N-terminal a C-terminal, un péptido inductor de respuesta de células T, una β 2-microglobulina y los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I"*. Adicionalmente, se agrega en dicha reivindicación que las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro del complejo recombinante comprenden respectivamente *"un dominio CH2 y un dominio CH3 de origen humano"*. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en las líneas 22 a 25 de la página 12 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 12 a 17:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 14 a 19 del capítulo actualmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **5 y 6** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, 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 17 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del el método para la producción de un complejo de proteínas de fusión recombinante, el cual es objeto de la presente solicitud y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **NO ES UNA INVENCION.**

Ahora bien, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 1 a 12 no se considera una invención, de acuerdo con el Artículo 15 literal (d) de la Decisión 486/2000, ya que hace referencia a procesos biológicamente naturales al mencionar la presentación de antígenos por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase I por medio de moléculas HLA-I. Asimismo, asegura que el objeto de las reivindicaciones 13 a 18 tampoco se considera una invención puesto que se evidencia que hace parte de un complejo natural que se genera por dicho proceso biológico.

A este respecto me permito nuevamente manifestar que, **el método para la producción de un complejo de proteínas de fusión recombinante – junto al mismo complejo proteínico- reclamado por la presente invención no corresponde de ninguna manera un proceso biológicamente natural**. En este sentido, muy respetuosamente me permito señalar que la nueva reivindicación 1 reclama de manera clara y específica un **método para la producción recombinante de un complejo**, el cual incluye los pasos de a) cultivar una célula eucariota que comprende ácidos nucleicos que codifican el complejo artificial y b) recuperar dicho complejo de la célula.

En otras palabras, la nueva reivindicación 1 se dirige a proteger un método recombinante para la producción de una proteína de fusión artificial (*complejo*) dentro de una célula eucariota huésped y la subsecuente recuperación de dicho complejo proteínico. En realidad, la proteína de fusión artificial –referida también como un *complejo* dentro del capítulo reivindicatorio modificado- comprende una molécula MHC-I, la cual está fusionada a un péptido y, por el otro lado, a una fracción derivada de un anticuerpo. Consecuentemente, me permito resaltar que dicha proteína de fusión artificial **NO** representa una creación natural.

Ahora, al ser expresado por el proceso recombinante definido en la nueva reivindicación 1, dicho complejo de la proteína de fusión se presenta a través de una molécula del MHC-I, proceso que se reconoce en el arte previo como la presentación del antígeno/péptido a través de la molécula MHC de clase I. Sin embargo, es importante aclarar que la nueva reivindicación 1 no se dirige a reclamar el proceso (natural) de presentación del antígeno como tal, sino a un **método para producir una proteína de fusión recombinante artificial**.

En su concepto técnico, el señor Examinador concluye que *"el problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevos complejos con linfocitos T que son células efectoras y células reguladoras clave del sistema inmune (...)".* Frente a esto, asegura que *"para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polipéptido de fusión que comprende un anticuerpo y un componente MHC de clase I y su utilización para la eliminación de células diana mediante la atracción dirigida de células T citotóxicas circulantes específicas de virus".*

No obstante, muy respetuosamente me permito señalar que el anterior análisis evidencia que el señor Examinador no entendió correctamente el objeto y alcance de la presente invención, dado que en ningún momento se pretende reclamar un polipéptido de fusión existente en la naturaleza. Complementando la argumentación presentada en la respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 12934, notificado por fijación en lista de 14 de octubre de 2014, **el objeto de la invención, tal y como se reclama en la presente invención, no comprende material biológico existente en la naturaleza, y por lo tanto, si constituye materia patentable.**

El hecho que la invención haga mención a la presentación de la proteína de fusión artificial a través de moléculas MHC de clase I no significa que la presente solicitud se enfoque exclusivamente en reclamar dicho proceso tal y como existe en la naturaleza. Como se explicó anteriormente, el nuevo capítulo reivindicatorio exclusivamente busca la protección de un método recombinante para la producción de una proteína de fusión artificial y el correspondiente complejo proteínico obtenido. En ningún momento se busca reivindicar el subsiguiente proceso de presentación del complejo a través del MHC-I.

Efectivamente, y de acuerdo con lo señalado por el señor Examinador, los complejos artificiales de la invención explotan una respuesta inmunológica antivírica de origen natural, la cual es obtenida a través del uso de células T. En este sentido, el complejo producido por el método reclamado está diseñado para atraer células T citotóxicas hacia una superficie de tumor con el fin de destruir dichas células tumorales. Sin embargo, dicha acción ocurre **después** que el complejo artificial es aplicado en un marco terapéutico a un paciente humano (*lo anterior no hace parte de las nuevas reivindicaciones*).

Ante lo anterior, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio no refleja ni reclama un método para atraer célula T a la célula diana, lo cual sería un proceso natural. Por lo contrario, dicho nuevo capítulo reivindicatorio se dirige a un método recombinante para producir una proteína de fusión, la cual será después utilizada para realizar dicha atracción de células T.

En este punto, es crucial aclarar que cada molécula biológica recombinante (por ejemplo, un anticuerpo recombinante o una proteína de fusión recombinante derivada del mismo) inducirá -al momento de su aplicación terapéutica en un paciente- procesos naturales dentro del cuerpo humano. Mientras que dichos procesos no pueden ser reclamados como tal, el proceso para la reproducción recombinante de una molécula biológica si tiene el derecho a ser protegido a través de una patente.

Ahora bien, el señor Examinador mantiene continua asegurando que las reivindicaciones 1 a 12 objetadas no tienen una secuencia de etapas técnicas que permitan su respectiva ejecución. Sin embargo, como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial, dicho método recombinante incluye los específicos pasos de:

- i. Cultivar una célula eucariótica que comprende uno o más ácidos nucleicos codificantes del complejo, y*
- ii. recuperar el complejo a partir de la célula o del medio de cultivo.*

En conexión con lo anterior, es claro que el método para la producción recombinante de un complejo proteínico artificial comprende una secuencia de lógica de etapas que permiten que la persona medianamente versada en la materia pueda fácilmente reproducir el proceso reclamado.

Finalmente, frente al rechazo de patentabilidad del complejo de las reivindicaciones 13 a 18, me permito manifestar que los argumentos anteriormente discutidos también aplican para demostrar que el complejo reclamado **no corresponde** a un complejo natural generado a través del proceso biológico de presentación de un antígeno.

De acuerdo a lo mencionado, la palabra "*complejo*" se refiere a una proteína de fusión artificial construida por diferentes partes, tal y como se define en la nueva reivindicación 1:

- i) Un polipéptido de fusión que comprende un péptido inductor y una molécula de MHC de clase I,
- ii) una región bisagra de anticuerpo y
- iii) y un anticuerpo derivado de una fracción Fc que comprende dominios CH2 y CH3.

Ahora, la referencia a un "*complejo aislado*" que ha sido separado de su ambiente natural (página 36 líneas 28 a 34 de la memoria descriptiva) se refiere a un cultivo celular en donde el complejo artificial es producido. En realidad, dicha expresión no refleja que el complejo obtenido pueda ser encontrado en organismos biológicos, tal y como existen en la naturaleza. Por lo tanto, hace exclusiva referencia a la proteína recombinante de fusión que ha sido purificada de un cultivo celular en el que fue producida.

Frente a todas las anteriores consideraciones, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión de ninguna manera está dirigido a proteger algún proceso biológico natural o material biológico existente en la naturaleza, toda vez que, tal y como se menciona en la descripción de la solicitud y en el nuevo capítulo reivindicatorio, la presente solicitud busca proteger el método recombinante para la producción de una proteína de fusión artificial y el correspondiente complejo proteínico.

Por lo tanto, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 15 de la Decisión Andina 486 de 2000, y se considera que sí constituye una invención.

5. **EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.**

A este respecto, el señor Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 18 tampoco sería patentable al referirse a un método el cual se puede llevar a cabo en células eucariotas de mamífero con el fin de eliminar células diana por parte de células T citotóxicas, de acuerdo con el Artículo 20 literal (a) de la Decisión 486/2000. Asimismo, el objeto de la reivindicación 19 tampoco puede ser patentable puesto que la célula eucariota huésped no puede ser objeto de patente, de conformidad con el Artículo 20 literal (c) de la Decisión 486/2000.

Ante dichas objeciones, me permito aclarar que el método reclamado no tiene el propósito de eliminar células diana, específicamente de virus. Por el contrario, el método reclamado busca **proveer una proteína de fusión recombinante artificial** y en ningún momento refleja una modificación genética del cuerpo humano y lo relativo al mismo.

En este sentido, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 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 reclamar el método para la producción de un complejo de proteínas de fusión recombinante -junto al correspondiente complejo proteínico artificial-, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

A su vez, y en virtud de la discusión de la patentabilidad de la presente solicitud, se estableció de manera incontrovertible que el método recombinante de producción y el complejo de proteínas de fusión, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, sí se consideran una invención y no constituyen un ejemplo de excepción a la patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar la copia de las páginas **113 a 118** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **17** reivindicaciones;

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción recombinante de un complejo que comprende:

- i) un polipéptido de fusión que comprende, en dirección N-terminal a C-terminal, un péptido inductor de respuesta de células T, una $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I,
- ii) un par de cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro derivadas de una región bisagra de anticuerpo, donde cada cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 de origen humano, y
- iii) por lo menos, un par formado por un dominio variable de cadena ligera de anticuerpo y un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo, en una célula eucariótica, y

que comprende las etapas siguientes:

- cultivar una célula eucariótica que comprende uno o más ácidos nucleicos codificantes del complejo, y
- recuperar el complejo a partir de la célula o del medio de cultivo.

en el que el complejo comprende exactamente un polipéptido de fusión de $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I.

2. El método según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene el complejo a una concentración de 1 mg/ml o superior en el medio de cultivo.

3. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la célula eucariótica es una célula de mamífero.

4. El método según la reivindicación 3, caracterizado porque la célula de mamífero es una célula renal embrionaria humana o una célula de ovario de hámster chino o una célula renal de hámster neonato o una célula de mieloma de ratón.

5. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las cadenas polipeptídicas unidas mediante enlaces disulfuro derivadas de una región bisagra de anticuerpo i) se encuentran unidas mediante uno o más enlaces disulfuro, ii) la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende, en dirección N-terminal a C-terminal, un dominio variable de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, un dominio constante de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, y un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo, y la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo.

6. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polipéptido de fusión i) se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal o N-terminal de una de las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro, o ii) se encuentra unido covalentemente al extremo N-terminal de un dominio variable de anticuerpo que es el dominio variable de cadena pesada o ligera correspondiente complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro, o iii) se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal de un dominio constante de anticuerpo que es el dominio constante de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro.

7. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el péptido inductor de respuesta de células T es un péptido derivado de un virus.

8. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:

- i) un péptido derivado de virus que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 01 y SEC ID nº 09,
- ii) un primer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23,
- iii) una β 2-microglobulina que presenta la secuencia de aminoácidos 10,
- iv) un segundo péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23,

v) los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I que presenta una secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, y

vi) un tercer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 12, 16, 17, 18, 21, 22 y 23.

9. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro y la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprenden: i) un dominio CH2 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 31, 32 y 33, y un dominio CH3 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 34, 35 y 36.

10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado porque el complejo comprende: i) un primer péptido conector que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21 y/o ii) un segundo péptido conector que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22, y/o iii) un tercer péptido conector que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12, y/o iv) un dominio CH2 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 32 ó 33, y/o v) en el primer polipéptido unido mediante disulfuro, un dominio CH3 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 35 y en el segundo polipéptido unido mediante disulfuro, un dominio CH3 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 36.

11. Un complejo caracterizado porque comprende:

- un polipéptido de fusión que comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:
 - (i) un péptido inductor de respuesta de células T,
 - (ii) una $\beta 2$ -microglobulina, y
 - (iii) los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I,

y

- dos cadenas polipeptídicas, que se encuentran unidas mediante uno o más enlaces disulfuro, en las que la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende, en dirección N-terminal a C-terminal,
 - (i) un dominio variable de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina,

- (ii) un dominio constante de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, y
- (iii) un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo,

y en la que la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo, y en donde la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro y la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprenden, respectivamente, un dominio CH2 y un dominio CH3 de origen humano,

en el que el polipéptido de fusión:

- se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal o N-terminal de una de las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro, o
- se encuentra unido covalentemente al extremo N-terminal de un dominio variable de anticuerpo que es el dominio variable de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro, o
- se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal de un dominio constante de anticuerpo que es el dominio constante de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro.

con la condición de que el complejo comprenda exactamente un polipéptido de fusión.

12. El complejo según la reivindicación 11, caracterizado porque el péptido inductor de respuesta de células T es un péptido derivado de un virus.

13. El complejo según cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:

- (i) un péptido derivado de virus que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 01 y SEC ID nº 09,

- (ii) un primer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23,
 - (iii) una β 2-microglobulina que presenta la secuencia de aminoácidos 10,
 - (iv) un segundo péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
 - (v) los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I que presenta una secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, y
 - (vi) un tercer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 12, 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
14. El complejo según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque el primer polipéptido unido mediante disulfuro y el segundo polipéptido unido mediante disulfuro comprenden además:
- un dominio CH2 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 31, 32 y 33, y
 - un dominio CH3 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 34, 35 y 36.
15. El complejo según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, caracterizado porque:
- el primer péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21, y/o
 - el segundo péptido conector comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22, y/o
 - el tercer péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12, y/o
 - el dominio CH2 de la IgG1 humana presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 32 ó 33, y/o

- el dominio CH3 de la IgG1 humana de un polipéptido unido mediante disulfuro presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 35 y el dominio CH3 de la IgG1 humana del otro polipéptido unido mediante disulfuro comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 36.

16. Un ácido nucleico codificante del complejo según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15.

17. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 16.