

P-14965

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0002450**

Solicitud de patente a nombre de **MEDIMMUNE LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **MEDIMMUNE LIMITED**, domiciliada en Cambridgeshire, Reino Unido, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2715** notificado por comunicación electrónica el 8 de marzo de 2018 y relacionado con requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y modificaciones en respuesta a dichos requerimientos, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite.

**1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

En primer lugar, me permito mencionar que es deseo del solicitante presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 73 reivindicaciones y reemplaza completamente al presentado originalmente, cuyas modificaciones serán explicadas más adelante en respuesta a los comentarios del examinador.

No obstante, de antemano me permito resaltar que estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y fueron realizadas con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado.

**2. Pago de tasas**

Por otro lado, con relación al número de reivindicaciones, me permito comentar que no se adjunta recibo de pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menos cláusulas que el originalmente presentado.

---

### 3. Excepción de la patentabilidad

En este sentido, frente a lo señalado por el examinador en cuanto a que: *«El objeto de las reivindicaciones 67-72, 97-109, 114-124, 126, 131-135 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que se haga mención de un tratamiento o administración a un sujeto, será excepción de patentabilidad»*, me permito indicar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio para superar esta objeción.

### 4. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Finalmente, con respecto a las objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado, amablemente me permito manifestar que mediante las nuevas reivindicaciones quedan subsanadas dichas objeciones, toda vez que la invención en estudio se reclama de manera clara, concisa y con pleno soporte en la descripción de la presente solicitud. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

**4.1.** *«El capítulo reivindicatorio no es claro, porque las reivindicaciones 76, 77, 112, 113, 129 y 130 repiten la misma característica de la invención en cada una de las reivindicaciones anteriores. Se sugiere fusionar las reivindicaciones repetidas en una sola.»*

Frente a lo anterior, me permito indicar que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

**4.2.** *«Las reivindicaciones 1, 44, 55-57, 61, 62 Se refieren a "la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica", "la CE50 es de aproximadamente 0.5 nM", "que puede estimular la proliferación de células T humanas expuestas a antígeno primarias con una CE50 de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.7 nM", "que puede inducir proliferación dependiente de la dosis y liberación de citocinas dependiente de la dosis a partir de células inmunitarias positivas para GITR", "la afinidad de unión es de aproximadamente 82 nM", "en la que la afinidad de unión por GITR humano es de aproximadamente 54 nM a aproximadamente 111 nM", "en la que la subunidad tiene actividad agonista", que es un resultado a alcanzar y no definen al compuesto (ó producto), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.»*

En cuanto a lo anterior, respetuosamente me permito resaltar que las reivindicaciones 1, 44 y 55-57 anteriormente presentadas (correspondientes respectivamente a las nuevas reivindicaciones 1, 35 y 49-51) definen claramente un producto por sus componentes.

---

Por otro lado, para superar esta objeción, las antiguas reivindicaciones 61 y 62 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

*4.3. «Las reivindicaciones 6-8, 49 no son concisas, porque los términos "agente estabilizante, modificador de la respuesta inmunitaria, agente detectable, IgG" son muy generales. Se sugiere mencionar el tipo de agente estabilizante, tipo y/o clase de modificador de la respuesta inmunitaria, tipo y/o clase de agente detectable, tipo de IgG.»*

En respuesta a lo anterior, me permito destacar que para superar la objeción, se eliminaron las anteriores reivindicaciones 8 y 49. Además, me permito manifestar que no es necesario definir más el término «IgG», ya que una persona normalmente versada en la materia entendería fácilmente lo que significa «IgG» al ser un término de la técnica en el campo de los anticuerpos.

*4.4. «Las reivindicaciones 20, 26, 30-32, 34, 35, 42 no son concisas porque al reclamarse en función del porcentaje de similitud, existen una gran cantidad de posibilidades que no fueron exploradas. Se sugiere hacer mención de las sustituciones puntuales que causan la diferencia con respecto a la secuencia original de la invención.»*

Frente a lo anterior, me permito indicar que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

*4.5. «Las reivindicaciones 29, 52, 64, 89, 90, 93, 95, 96 no son claras, porque los términos: "una variante de las mismas, una combinación de las mismas, opcionalmente", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.»*

En cuanto a lo anterior, me permito señalar lo siguiente:

- La expresión «variante» se ha eliminado de la nueva reivindicación 26, la cual corresponde a la reivindicación anterior 29.
- La reivindicación 52 anteriormente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 42) no incluye expresiones no claras. La antigua reivindicación 53 se ha dividido en cuatro reivindicaciones (nuevas reivindicaciones 43 a 46); cada una de ellas se refiere a una realización específica, evitando el uso de las expresiones objetadas.
- La reivindicación 64 anteriormente presentada fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.
- Las antiguas reivindicaciones 89, 90, 93, 95 y 96, que corresponden respectivamente a las nuevas reivindicaciones 66, 67, 70, 72 y 73, incluyen la expresión «... o una combinación de las mismas», la cual respetuosamente consideramos que sí es clara para

---

una persona normalmente versada en la materia, ya que las posibles opciones que la «combinación» comprendería están claramente especificadas en las reivindicaciones correspondientes.

*4.6. «La reivindicación 41 no es suficiente, porque se refieren a un disclaimer (exclusión), el cual no es aceptable porque en ninguna parte del capítulo descriptivo hacen mención de "la proteína no está glicosilada".»*

*4.7. «La reivindicación 136 no es clara, porque el solicitante no utiliza la estructura correcta en la reivindicación. Cada reivindicación debe presentarse de acuerdo con la estructura: "Preámbulo - enlace gramatical - parte característica". El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención, que suele coincidir con el título de la invención (aparato, proceso, composición, etc.) y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica. Por su parte, la parte característica indica las características técnicas que el solicitante desea proteger y que distinguen la invención de los restantes conocidos. Se sugiere sustituir la reivindicación a la cual es dependiente, ya que no puede ser dependiente de sí misma.»*

Respecto a los anteriores señalamientos, me permito indicar que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 73 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

## **5. Anexos**

Finalmente, adjunto al presente memorial me permito presentar:

### **5.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 73 reivindicaciones.**

De esta manera, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. **2715** notificado por comunicación electrónica el 8 de marzo de 2018, solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,

  
**CAROLINA DAZA MONTALVO**  
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle  
TP-141563 CSJ  
[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

---

P-14965

Nuevo capítulo reivindicatorio

Julio 6, 2018

### **REIVINDICACIONES**

1. Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende: un dominio de Fc de IgG; un dominio de multimerización funcional; y un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL), en la que la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica.
2. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 1, en la que el dominio de multimerización es un dominio de trimerización.
3. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 1 ó 2 que comprende, desde el extremo amino terminal hasta el extremo carboxilo terminal, el dominio de Fc de IgG, seguido por el dominio de multimerización o de trimerización, seguido por el dominio de unión a receptor de GITRL.
4. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el extremo carboxilo terminal del dominio de Fc de IgG se fusiona con el extremo amino terminal del dominio de multimerización o de trimerización por medio de una primera región de ligador.
5. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el extremo carboxilo terminal del dominio de multimerización o de trimerización se fusiona con el extremo amino terminal del dominio de unión a receptor de GITRL por medio de una segunda región de ligador.
6. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el extremo carboxilo terminal del dominio de Fc de IgG se fusiona directamente con el extremo amino terminal del dominio de multimerización o de trimerización.
7. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 5 ó 6, en la que el dominio de Fc de IgG incluye una región de bisagra de IgG en su extremo amino terminal.
8. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 7, en la que la región de bisagra de IgG comprende una región de bisagra de IgG1, una región de bisagra de IgG4, o variantes de las mismas.

- 
9. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 8, en la que la región de bisagra de IgG4 tiene una mutación de serina a prolina en la posición 228 (S228P) según la numeración EU (IgG4P).
10. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el dominio de Fc de IgG es un dominio de Fc de IgG humano.
11. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o a 6 a 9, en la que el extremo carboxilo terminal del dominio de multimerización o de trimerización se fusiona directamente al extremo amino terminal del dominio de unión a receptor de GITRL.
12. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que la primera región de ligador, la segunda región de ligador, o las regiones de ligador primera y segunda, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en una región de ligador que contiene un motivo (Gly<sub>4</sub>)<sub>n</sub>, un motivo (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 19), un motivo Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 22), GGGGSGGGGSGGGGSAL (SEQ ID NO: 23), GGGGSGGGGSGGGGSA (SEQ ID NO: 24), y combinaciones de los mismos, en los que n es un número entero positivo seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.
13. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 12, en la que las regiones de ligador primera y segunda se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 25), y GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 26).
14. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en la que la primera región de ligador es GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 20) y la segunda región de ligador es un motivo (Gly<sub>4</sub>).
15. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el dominio de Fc de IgG comprende un dominio de Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IG4P, o variantes de los mismos.
16. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el dominio de Fc de IgG contiene una o más sustituciones de residuos de aminoácido seleccionadas del grupo que consiste en 252Y, 254T, 256E, y combinaciones de las mismas, en la que los residuos se numeran según la numeración EU.
17. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el dominio de Fc de IgG comprende una región CH2.

- 
18. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 17, en la que el dominio de Fc de IgG comprende además una región CH3.
  19. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 18, en la que el dominio de Fc de IgG comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21.
  20. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que el dominio de trimerización comprende un dominio de una hélice alfa superenrollada, un dominio en cremallera de leucina, o una combinación de los mismos.
  21. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 20, en la que el dominio de trimerización se deriva de matrilina 1, coronina 1a, cinasa de distrofia miotónica (DMPK), langerina, o una combinación de las mismas.
  22. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 21, en la que el dominio de trimerización se deriva de matrilina 1 o coronina 1a.
  23. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 22, en la que el dominio de trimerización se deriva de coronina 1a.
  24. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 23, en la que el dominio de trimerización de coronina 1a comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.
  25. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 23, en la que el dominio de trimerización comprende un dominio de trimerización de coronina 1a de SEQ ID NO: 10.
  26. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 23, en la que el dominio de trimerización de coronina 1a comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, SEQ ID N°: 12, SEQ ID N°: 13, SEQ ID N°: 14, SEQ ID N°: 15, SEQ ID N°: 16, SEQ ID N°: 17, SEQ ID N°: 18, o cualquier combinación de las mismas.
  27. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 21, en la que el dominio de trimerización comprende un dominio de trimerización de DMPK que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o al menos el 99% con SEQ ID NO: 30.
  28. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 21, en la que el dominio de trimerización comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, SEQ ID N°: 29, SEQ ID N°: 30, SEQ ID N°: 31, SEQ ID N°: 32 o SEQ ID N°: 33.

- 
29. Subunidad polipeptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la que el dominio de unión a receptor de GITRL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.
30. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en la que el dominio de unión a receptor de GITRL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 en la que el residuo 161 es un residuo de aspartilo.
31. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 30, en la que el dominio de unión a receptor de GITRL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.
32. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 31, en la que el dominio de unión a receptor de GITRL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.
33. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la que una proteína hexamérica ensamblada a partir de seis de las subunidades polipeptídicas puede unirse específicamente a GITR humano.
34. Subunidad polipeptídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.
35. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en la que la subunidad tiene actividad agonista.
36. Subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, que comprende además un agente heterólogo asociado.
37. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 36, en la que el agente heterólogo es un polipéptido heterólogo y se fusiona a la subunidad polipeptídica mediante un enlace peptídico.
38. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 37, en la que el polipéptido heterólogo se fusiona con el extremo N-terminal del dominio de Fc de IgG, se fusiona con el extremo C-terminal del dominio de unión a receptor de GITRL, se fusiona con el extremo C-terminal del dominio de Fc de IgG y con el extremo N-terminal del dominio de trimerización, o se fusiona con el extremo C-terminal del dominio de trimerización y con el extremo N-terminal del dominio de unión a receptor de GITRL.
39. Subunidad polipeptídica según la reivindicación 36, en la que el agente heterólogo está químicamente conjugado a la subunidad polipeptídica.

- 
40. Proteína trimérica que comprende tres subunidades polipeptídicas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
41. Proteína hexamérica que comprende seis subunidades polipeptídicas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
42. Proteína hexamérica según la reivindicación 41, que puede unirse específicamente a receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITR) tal como se expresa en células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>, células B o células NK.
43. Proteína hexamérica según la reivindicación 42, en la que las células B o células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> se exponen a antígeno.
44. Proteína hexamérica según la reivindicación 42, en donde las células NK se activan.
45. Proteína hexamérica según la reivindicación 42, en donde las células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>, células B o células NK son de ser humano o un primate no humano.
46. Proteína hexamérica según la reivindicación 45, en donde el primate no humano es un mono cynomolgus o un mono rhesus.
47. Proteína hexamérica según la reivindicación 42, que puede unirse específicamente a GITR tal como se expresa en células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> primarias de ser humano, o un primate no humano, opcionalmente, un mono cynomolgus, un mono rhesus, o cualquier combinación de los mismos.
48. Proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 42 ó 43, en la que las células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> se exponen a antígeno.
49. Proteína hexamérica según la reivindicación 41 o la reivindicación 48, en la que la afinidad de unión por GITR humano es de aproximadamente 54 nM a aproximadamente 111 nM tal como se mide mediante ensayo de exclusión cinética.
50. Proteína hexamérica según la reivindicación 49, en la que la afinidad de unión es de aproximadamente 82 nM tal como se mide en un ensayo de exclusión cinética (KinExA).
51. Proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 50, que puede inducir proliferación dependiente de la dosis y liberación de citocinas dependiente de la dosis a partir de células inmunitarias positivas para GITR.

- 
52. Proteína hexamérica según la reivindicación 51, en la que las células inmunitarias positivas para GITR son células T en un ensayo basado en placa.
53. Proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 52, en la que las células son células CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, NK o B.
54. Proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en la que las células inmunitarias positivas para GITR, células T, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> o células B se exponen a antígeno y/o las células NK se activan.
55. Proteína hexamérica según la reivindicación 51, en la que la citocina es IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-5, IL-10, IL-2, IL-4, IL-13, IL-8, IL-12 p70, IL-1 $\beta$ , o cualquier combinación de las mismas.
56. Polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica la subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o la proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55.
57. Polinucleótido según la reivindicación 56, en el que el polinucleótido comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido señal que está operativamente unido a la subunidad polipeptídica.
58. Polinucleótido según la reivindicación 57, en el que el ácido nucleico que codifica el péptido señal está operativamente unido a un ácido nucleico que codifica el extremo amino-terminal del dominio de Fc de IgG de la subunidad polipeptídica.
59. Polinucleótido según la reivindicación 56, que comprende SEQ ID NO: 5.
60. Vector que comprende el polinucleótido según una cualquiera de las reivindicaciones 56 a 59.
61. Célula huésped que comprende el polinucleótido según una cualquiera de las reivindicaciones 56 a la reivindicación 59 o el vector según la reivindicación 60.
62. Método de producción de la subunidad polipeptídica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o la proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 61 en condiciones en las que se expresa la subunidad polipeptídica o la proteína hexamérica codificada por el polinucleótido o vector, y recuperar la subunidad polipeptídica o la proteína hexamérica.

- 
63. Método para promover la supervivencia o proliferación de células NK y/o células T expuestas a antígeno, que comprende poner en contacto las células NK y/o células T expuestas a antígeno con la proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, en el que la proteína hexamérica puede unirse específicamente a GITR en la superficie de las células T y/o células NK.
64. Método de inducción de la liberación de citocinas a partir de células inmunitarias que expresan GITR activado, que comprende poner en contacto estas células con la proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, en el que la proteína hexamérica puede unirse específicamente a GITR en la superficie de estas células.
65. Método según la reivindicación 64, en el que la citocina es IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, GM-CSF, o cualquier combinación de los mismos.
66. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 64 o 65, en el que las células inmunitarias que expresan GITR son células T CD4<sup>+</sup> expuestas a antígeno, células T CD8<sup>+</sup> expuestas a antígeno, células NK activadas o una combinación de las mismas.
67. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66, en el que las células NK activadas, células T CD4<sup>+</sup> expuestas a antígeno o CD8<sup>+</sup> expuestas a antígeno son células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> humanas, células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> de mono cynomolgus, células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> de mono rhesus, o una combinación de las mismas.
68. Método de promoción de la activación de células T o células NK, que comprende poner en contacto células T o células NK con la proteína hexamérica según una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, en el que la proteína hexamérica puede unirse específicamente a GITR en la superficie de las células T o células NK.
69. Método según la reivindicación 68, que comprende además la reticulación de la proteína hexamérica a través de la interacción del dominio de Fc con una célula que expresa Fc $\gamma$ R.
70. Método según la reivindicación 69, en el que la célula que expresa Fc $\gamma$ R es una células B, un monocito, un macrófago, una célula mieloide o una célula dendrítica plasmacitoide, una célula dendrítica folicular, una célula de Langerhans, una célula endotelial, una célula NK, un neutrófilo, un eosinófilo, una plaqueta, un mastocito, una célula CD45<sup>+</sup> procedente de un tumor humano primario o un ganglio drenante o no drenante de tumor, una célula CD45<sup>+</sup> procedente de otras estructuras linfoides secundarias o terciarias, o una combinación de los mismos.

---

71. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70, en el que la activación de células NK o células T puede medirse a través de la estimulación de la ruta de transducción de señales de NF $\kappa$ B o MAPK.

72. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 71, en el que las células NK o T son células NK, células T CD4<sup>+</sup> expuestas a antígeno, células T CD8<sup>+</sup> expuestas a antígeno activadas, o una combinación de las mismas.

73. Método según la reivindicación 72, en el que las células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> son células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> humanas primarias, células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> de mono cynomolgus, células NK, células T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup> de mono rhesus, o una combinación de las mismas.