

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

Señor
FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“PROTEÍNA DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN DOMINIO EXTRACELULAR CD80 Y UN DOMINIO FC DE IGG1”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/059838

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de noviembre de 2016.

PRIORIDADES: US 62/249,836 2 de noviembre de 2015.

US 62/373,654 11 de agosto de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad número 62/373,654 para las reivindicaciones 1 a 12, pero no se acepta la reivindicación de prioridad número 62/249,836 para dichas reivindicaciones 1 a 12 porque, la materia objeto de dichas reclamaciones no está contenida en la solicitud de prioridad del 2 de noviembre de 2015. Por consiguiente, La fecha de determinación del estado de la técnica será 11 de agosto de 2016 que corresponde a la fecha de la prioridad aceptada.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 28 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0004132, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del radicado N° NC2018/0004132 del 28 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar inhibidores de la interacción de PD-1/PD-L1 en células cancerígenas y estimular la respuesta inmunitaria natural contra tumores.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un conjunto de moléculas de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 con efectos particulares sobre el crecimiento tumoral, tanto solas como en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como agentes que estimulan el sistema inmunitario.



Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0004132 el 28 de mayo de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “PROTEÍNA DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN DOMINIO EXTRACELULAR CD80 Y UN DOMINIO FC DE IGG1”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras ya que, reclaman una molécula de fusión que comprende un polipéptido (ECD) de la CD80 humana y un dominio Fc de IgG1 la cual, pretende caracterizarse mediante la expresión: “*comprende (...) moléculas de ácido siálico (SA)*” que pretende describir la cantidad de ácido siálico presente en la proteína de fusión; sin embargo, dicha unidad de medida es incorrecta porque no corresponde con lo referido en la descripción, ni en las reivindicaciones 5 a 10, toda vez que, allí se menciona que la cantidad de ácido siálico corresponde a moles de dicha sustancia y no a moléculas de la misma. Se sugiere al solicitante corregir las unidades en las que se expresa la cantidad de ácido siálico de manera que sean correctas desde el punto de vista químico y, coincidan con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 12 no es clara ya que, reclama un objeto que se encabeza como: “*una secuencia de codificación*” que se considera una expresión funcional imprecisa, que no permite establecer el tipo de molécula referida, la cual al parecer corresponde a un polinucleótido o a un ácido nucleico. Se sugiere al solicitante tipificar adecuadamente el objeto reclamado en el preámbulo de la reivindicación.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de agosto de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20110223188	“Targeted costimulatory polipeptides and methods of use to treat cancer”	15 de septiembre de 2011
D2	US20160024179	“Muscle-specific nucleic acid regulatory elements and methods and use thereof”	28 de enero de 2016

El documento D1¹ divulga proteínas de fusión que contienen un dominio de unión a células T y un dominio de direccionamiento tumoral asociado a tumor. Las proteínas de fusión contienen opcionalmente un dominio conector péptido/polipéptido y un dominio

¹<https://patents.google.com/patent/US20110223188/en15>

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

que media en la dimerización o multimerización. El dominio de unión a células T puede ser una molécula coestimuladora. Asimismo, proporcionan métodos para usar las proteínas de fusión para mejorar una respuesta inmune. Los usos terapéuticos para las composiciones descritas incluyen la inducción de inmunidad tumoral (Resumen).

El documento D2² divulga preparaciones de péptidos de fusión Fc modificados que exhiben estructuras de oligosacáridos metabólicamente completas o casi completas. También se proporcionan métodos para la preparación de los péptidos de fusión Fc modificados. Estas preparaciones exhiben una vida media en suero mejorada y son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una molécula de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 que comprende un polipéptido del ECD de la CD80 humana y un dominio Fc de IgG1 humana, donde la molécula de fusión al ECD de la CD80 comprende 15-60 moléculas de ácido siálico (SA), y donde la molécula de fusión comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20”* (Radicado N° NC2018/0004132 del 28 de mayo de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una molécula de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, que comprende:	Proteínas de fusión que contienen un dominio de unión de células T SEQ ID NO: 93 (Pág. 1, Párr. [0011]; Listado de secuencias).	Una proteína de fusión Fc, que comprende una región Fc de inmunoglobulina unida a un polipéptido biológicamente activo (Pág. 24, Reiv. 1)
Un polipéptido ECD de la CD80 humana, y	El dominio de unión a células T es una molécula coestimuladora que se une y activa un receptor en las células T, dando como resultado respuestas de células T mejoradas. Los representantes de dichos agonistas de los receptores incluyen miembros de la familia B7, que incluyen, entre otros, B7-1, B7-2 y B7-H5. (Pág. 2, Párr. [0012]).	
Un dominio Fc de IgG1 humano, que comprende la	Un dominio Fc de inmunoglobulina (Pág. 2, Párr. [0013])	
15 a 60 moléculas de ácido siálico (SA)	No menciona	Comprende uno o más oligosacáridos, en donde más del 10% de todos los oligosacáridos en el polipéptido biológicamente activo terminan en ácido siálico (Pág. 24, Reiv. 1).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, proteínas de fusión que contienen un dominio de unión a células T, un dominio de direccionamiento asociado a tumor y, opcionalmente,

²<https://patents.google.com/patent/US20160024179>

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

un dominio conector, en donde el domino de unión a células T es una molécula coestimuladora, que se une y activa un receptor en las células T, dando como resultado respuestas de células T mejoradas. Los representantes de dichos agonistas de los receptores incluyen miembros de la familia B7, que incluyen, entre otros, B7-1, B7-2 y B7-H5. Asimismo, el dominio asociado a tumor es un dominio que se une a un antígeno, receptor o ligando que es específico para tumores, o está sobreexpresado en tumores en comparación con tejido normal, en donde los dominios adecuados de direccionamiento de incluyen, dominios Fc de inmunoglobulina (Pág. 1 y 2, Párrs. [0011], [0012] y [0013]). Dentro de las proteínas de fusión divulgadas en el documento D1 se encuentra la secuencia de aminoácidos comprendida por la SEQ ID NO: 93, la cual posee un 99.77% de identidad con la secuencia de la molécula de fusión comprendida por la SEQ ID NO: 20 reclamada en la presente solicitud, como se evidencia en el alineamiento múltiple realizado el servidor web Clustal O (1.2.4) y que se muestra en la Figura 1.

Adicionalmente, el documento D1 divulga variantes de los polipéptidos coestimuladores incorporadas en las proteínas de fusión que pueden tener una unión reducida o aumentada a los receptores coinhibidores como PD-1, con relación a los polipéptidos coestimuladores de tipo salvaje, pero conservan la capacidad de coestimular las células T. Los polipéptidos coestimuladores variantes tienen una capacidad mejorada para estimular la señalización a través del receptor activador en comparación con un polipéptido coestimulador no variante (Pág. 47, Párr. [0354]).

Asimismo, el documento D1 también divulga moléculas de ácidos nucleicos aisladas, que codifican las proteínas de fusión, vectores de expresión y células huéspedes, composiciones farmacéuticas e inmunogénicas que contiene dichas proteínas de fusión (Pág. 2, Párr. [0017]).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

NC2018/0004132_SEQ_20      VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVLELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFD  60
US20110223188_SEQ_93      VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVLELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFD  60
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      ITNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREHLAEVTLVKADFTPTPSISDFEIPT  120
US20110223188_SEQ_93      ITNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREHLAEVTLVKADFTPTPSISDFEIPT  120
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      SNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDNMTTNHSF  180
US20110223188_SEQ_93      SNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDNMTTNHSF  180
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      MCLIKYGHLRVNQTFTNWNNTKQEHFPDN-EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK  239
US20110223188_SEQ_93      MCLIKYGHLRVNQTFTNWNNTKQEHFPDNLEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK  240
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  299
US20110223188_SEQ_93      PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  300
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT  359
US20110223188_SEQ_93      TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT  360
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  419
US20110223188_SEQ_93      CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  420
*****

NC2018/0004132_SEQ_20      VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK      440
US20110223188_SEQ_93      VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK      441
*****
```

Figura 1. Alineamiento múltiple entre la secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 93 del documento D1 y la molécula de fusión comprendida por la SEQ ID NO: 20 reclamada en la solicitud.

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la proteína de fusión divulgada en el documento D1, consiste en que la molécula reclamada en la solicitud comprende 15-60 moléculas de ácido siálico.

El efecto que se logra al incluir 15 – 60 moléculas de ácido siálico en la molécula de fusión es un tiempo de depuración más prolongado en el organismo y, por lo tanto, una mayor biodisponibilidad general (Pág. 60, Líneas 20 a 23).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de fusión conocida en D1 con el fin de prolongar el tiempo de depuración en el organismo?

Sin embargo, el incluir moléculas de ácido siálico para mejorar la acción de una molécula de fusión, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una proteína de fusión Fc, que comprende una región Fc de inmunoglobulina unida a un polipéptido biológicamente activo y, comprende uno o más oligosacáridos, que contienen 10% o más residuos terminales de ácido siálico (Pág. 2, Párr. [0012]), en donde el aumento en los niveles de ácido siálico mejora la vida media de las proteínas de fusión Fc (Pág. 1, Párr. [0009]).

Adicionalmente, el documento D2 también menciona en unas realizaciones, el péptido biológicamente activo comprende un fragmento CTLA-4, por ejemplo, el dominio extracelular de CTLA-4 (Pág. 3, Párr. [0027]); además, señala que los oligosacáridos unidos al polipéptido biológicamente activo comprenden una estructura de glicano bi-catenario que termina en al menos 3 moléculas de ácido siálico, o una estructura de glicano tri-antenario que termina en al menos 4 moléculas de ácido siálico, o un glicano tetra-antenario estructura que termina en al menos 5 moléculas siálicas (Pág. 2, Párr. [0012]). La proteína de fusión Fc puede comprender al menos uno de los oligosacáridos unidos a N que termina en un (Neu5Ac), en donde n es un número entero entre 3-30 (Pág. 3, Párr. [0024]).

Asimismo, el documento D2 proporciona un método terapéutico que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de proteína de fusión de Fc modificada, en donde la proteína de fusión de Fc modificada se prepara mediante el tratamiento de una población inicial de proteína de fusión de Fc con glucosiltransferasas adecuadas, de modo que una fracción alta de las proteínas de fusión de Fc resultantes comprenden cadenas de glucano metabólicamente completas (Pág. 11, Párr. [0121]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir glucosilaciones con moléculas de ácido siálico como lo sugiere el documento D2, en la proteína de fusión que comprende un dominio de células T y un dominio Fc del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de fusión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
------	-----------	----------------------------	----------------------

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

D1	US20110223188	1 a 12	Nivel Inventivo
D2	US20160024179	1 a 12	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

- El solicitante señala que “(...) es importante destacar que el documento D2 no enseña ni sugiere el rango específico de moléculas de ácido siálico en una molécula de fusión al ECD de la CD80-como el reclamado en las reivindicaciones 1 y 5 (...)”

Se aclara que, si bien el documento D2 no enseña el rango específico de moléculas de ácido siálico en una molécula de fusión al ECD de la CD80, dicho documento si refiere explícitamente como el aumento de la concentración de ácido siálico en proteínas de fusión con dominios Fc de inmunoglobulina, incrementa la vida media circulatoria y actividad *in vivo* de una proteína para su uso terapéutico (Pág. 5, Párr. 3), tal y como lo indica la presente solicitud en su capítulo descriptivo “(...) Un contenido de ácido siálico más alto puede tener un tiempo de depuración más prolongado en el organismo y, por lo tanto, una mayor biodisponibilidad general” (Pág. 60, Líneas 20 a 23).

- El solicitante menciona que “El documento D2 demuestra que la glucosilación es compleja y altamente variable. Sin embargo, el documento D2 no explica qué parámetros de glicosilación deberían manipularse y de qué manera para lograr cualquier resultado deseado particular con un nuevo agente terapéutico, tal como las proteínas de fusión al EDC de la CD80 de las presentes reivindicaciones”

Si bien el documento D2 no divulga de manera específica los rangos de concentración de moléculas de ácido siálico para la glucosidación de una proteína de uso terapéutico, el efecto que se espera, al incluir dicha glucosidación es el mismo al descrito en el estado de la técnica como se ha reiterado a lo largo del presente oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.





Oficio N° **7678** de **26 de junio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0004132		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/059838		1 de noviembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
11 de agosto de 2016				X					
Solicitante									
FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 12
Palabras clave utilizadas	- SEQ ID NO: 20 - CD80 Extracellular Domain (ECD) - Human IgG1 Fc domain - Fusion protein or molecule - Glycosylation - Sialic acid (SA) - Programmed cell death 1 (PD-1), Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, A61K 38/17

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP (¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado (²)
ISA EPO	Haile, <i>et al.</i>	05/08/2013	-	-	A
	Solá, <i>et al.</i>	01/02/2010	-	-	A
	Haile, <i>et al.</i>	02/04/2014	-	-	A
	Czajkowsky, <i>et al.</i>	26/07/2012	-	-	A
	Ostrand-Rosenberg, <i>et al.</i>	20/03/2012	-	-	A
Google Patents	WO2015001085	08/01/2015	-	-	A
Patbase	US20120108455	03/05/2012	-	-	A
	US20150044237	12/02/2015	-	-	A
	US20160024179	28/01/2016	1 a 12	Pág. 1, Párr. [0009]; Pág. 2, Párr. [0012]; Pág. 3, Párrs. [0024] y [0027]; Pág. 11, Párr. [0121]; Pág. 24, Reiv. 1.	Y
	US20020147326	10/10/2002	-	-	A
THE LENS	US20110223188	15/09/2011	1 a 12	SEQ ID NO: 93; Pág. 1 y 2, Párrs. [0011], [0012], [0013] y [0017]; Pág. 47, Párr. [0354].	Y
	US20090258031	15/10/2009	-	-	A

Oficio N° 7678 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp.	Haile, S. T., <i>et al.</i> (2013). Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression. The Journal of Immunology. Vol. 191, No. 5, pp. 2829-2836. https://www.jimmunol.org/content/191/5/2829
	Solá, R. J., <i>et al.</i> (2010). Glycosylation of Therapeutic Proteins: An Effective Strategy to Optimize Efficacy. Bio Drugs. Vol. 24, No. 1, pp. 9-21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805475/
	Haile, S. T., <i>et al.</i> (2014). A Soluble Form of CD80 Enhances Antitumor Immunity by Neutralizing Programmed Death Ligand-1 and Simultaneously Providing Costimulation. Cancer Immunology Research. Vol. 2, No. 7, pp. 610-615. https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/2/7/610.full-text.pdf
	Czajkowsky, D. M., <i>et al.</i> (2012). Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. EMBO Molecular Medicine. Vol. 4, No. 10, pp. 1015-1028. https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/emmm.201201379
	Ostrand-Rosenberg, S., <i>et al.</i> (2015). Novel strategies for inhibiting PD-1 pathway-mediated immune suppression while simultaneously delivering activating signals to tumor-reactive T cells. Cancer, immunology, immunotherapy. Vol. 64, No. 10, pp. 1287-1293. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558214/
(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre, por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O, A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 20/06/2020	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	