

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“IMMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2 O CON IL-15”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/058034

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de marzo de 2018.

PRIORIDAD(ES): EP 17164533.6 3 de abril de 2017.

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 para las reivindicaciones donde el objeto es un inmunoconjugado que comprende i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-2 mutante, es decir, las reivindicaciones 1 (parcialmente) y las reivindicaciones 2 a 29 (totalmente); pero no para la reivindicación 1 (parcialmente), porque un inmunoconjugado que comprenda i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-15 no está contenido en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para la reivindicación 1 y la materia relacionada con IL-15 la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación internacional.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 11 de octubre de 2019, bajo el número NC2019/0011319, 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 29 del radicado N° NC2019/0011319 del 11 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar polipéptidos de IL-2 que no produzcan efectos secundarios e inmunoconjugados con dichos polipéptidos para el tratamiento de estados de enfermedad en los que la estimulación del sistema inmunológico del huésped resulta beneficiosa, en particular en condiciones en las que resulta deseable una respuesta inmunológica celular potenciada.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona Inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un



Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

polipéptido que señala mediante IL-2R β y, en particular un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15.

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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009354 el 28 de agosto de 2019, tituló la invención como: “IMMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2 O CON IL-15”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “IMMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El objeto de la reivindicación 1 no es claro porque menciona *“Inmunconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que señala mediante IL-2R β y, en particular un polipéptido IL-2”*, lo cual no determina el alcance de la invención ni las características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del inmunconjugado. Por lo anterior, se sugiere mencionar en la reivindicación independiente el inmunconjugado PD1-IL2v estructuralmente por las secuencias específicas tanto del anticuerpo anti-PD-1 como de la IL-2 mutante con las cinco sustituciones, es decir, T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A (SEC ID NO: 20)

El objeto de la reivindicación 1 no tiene sustento porque menciona *“Inmunconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que señala mediante IL-2R β y, en particular un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15”*. Por lo tanto, no se evidencia en el capítulo descriptivo el desarrollo de un inmunconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-15. Se sugiere eliminar dicha materia de la reivindicación 1.

El objeto de la reivindicación 6 no es claro porque menciona “T3A y/o la sustitución de aminoácido C125A”, sin embargo, se evidencia en el capítulo descriptivo que el IL-2 mutante tiene estas dos mutaciones siendo esenciales para la invención, por lo tanto, no pueden ser opcionales “o”. Se sugiere incluir estas mutaciones en la reivindicación independiente.

El objeto de la reivindicación 20 no es claro porque menciona *“según la reivindicación19”*, donde se evidencia un error tipográfico, dado que, la palabra reivindicación se encuentra unida al número de la reivindicación. Se sugiere separar la palabra reivindicación del número de la reivindicación.

El objeto de la reivindicación 28 no es claro ni conciso porque menciona *“Inmunconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1 producido mediante el método según la reivindicación 27”*. Por lo tanto, se está caracterizando el inmunconjugado por el método de producción. Se recuerda al



Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

solicitante que las reivindicaciones de producto deben ser caracterizadas por sus características técnicas esenciales y estructurales y no es permitida la caracterización por medio del proceso de producción. Se sugiere eliminar esta reivindicación ya que el inmunoconjugado de la reivindicación 28 se encuentra reclamado en las reivindicaciones 2 a 23.

El objeto de las reivindicaciones 2 a 5, 7, 18 y 22 no es claro porque menciona “SEC ID n°”, sin los dos puntos (:). Se sugiere incluir los (:) en dichas reivindicaciones para separar n° del número de la secuencia reclamada.

El objeto de las reivindicaciones 13, 14, 19 no es claro porque menciona “*una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc*”, “*un residuo aminoácido se sustituye por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral mayor, generando de esta manera una protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad que es posicionable en una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad y en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc se sustituye un residuo aminoácido por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral menor, generando de esta manera una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad dentro de la que puede posicionarse la protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad*”, “*dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc, en particular un receptor de Fcγ y/o una función efectora, en particular la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)*”, lo cual son considerados resultados a alcanzar y no definen el objeto reclamado, dado que, no especifican las sustituciones por medio de los aminoácidos y las posiciones de dichas modificaciones que generan estos resultados. Se sugiere mencionar las sustituciones realizadas con el aminoácido y su respectiva posición.

El objeto de las reivindicaciones 5 y 22 no es claro porque menciona “*por lo menos aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%*”, “*por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%*”, lo cual no permite distinguir el alcance del objeto reclamado del estado de la técnica. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Lo anterior, dado que no se evidencia el desarrollo de un inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-15, asimismo, no hay ejemplos ni resultados que demuestren que el solicitante desarrollo dicho inmunoconjugado. Por otra parte, en lo que se refiere al inmunoconjugado que comprende i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-2 mutante las reivindicaciones 1 a 29 carecen en parte de apoyo en todo el alcance de las mismas. Dado que, el inmunoconjugado probado en el capítulo descriptivo, PD1-IL2v es específico tanto en términos de las secuencias del anticuerpo PD-1 (CDRs / VH + VL y las mutaciones para estabilidad) como en términos de las secuencias de IL-2 (con cinco mutaciones; T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A). Por lo anterior, no es posible extrapolar que cualquier inmunoconjugado reclamado tendrá los mismos resultados o efectos del inmunoconjugado PD1-IL2v. Es importante, señalar que si el solicitante realiza modificaciones al capítulo descriptivo éstas no deberán ampliar el alcance de la material divulgada inicialmente.



Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de abril de 2017 para las reivindicaciones cuyo objeto es un inmunoconjugado que comprende i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-2 mutante que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad y del 29 de marzo de 2018 para la reivindicación 1 parcialmente cuyo objeto es un inmunoconjugado que comprenda i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-15 que corresponde a la fecha de presentación internacional.

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	WO2015018528	“IL-15 and IL-15Raplha sushi domain based modulokines”	12 de febrero de 2015
D2	WO2012107417	“Mutant interleukin-2 polypeptides”	16 de agosto de 2012
D3	West, E.E, <i>et al.</i> <i>J Clin Invest</i>	“PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells”	15 de mayo de 2013

El documento D1¹ divulga una inmunocitocina que comprende: a) un conjugado, y b) un anticuerpo inmunomodulador o un fragmento del mismo unido directa o indirectamente por covalencia a dicho conjugado, donde dicho conjugado comprende: (i) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la interleucina 15 o derivados de la misma, y (ii) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del dominio sushi del IL-15Ra o derivados del mismo; y donde el anticuerpo es anti-PD-1 (Reivs. 1 a 6).

El documento D2² divulga un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un polipéptido IL-2 mutante (Fig.1B, reivs. 1 a 23).

El documento D3³ divulga la terapia combinada de IL-2 y PD-1 por su efecto sinérgico para tratar infecciones crónicas humanas y de cáncer (Resumen, Figs. 1 a 4).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que señala mediante IL-2Rβγ, en particular un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15” (Radicado N° NC2019/0011319 del 11 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Inmunoconjugado que comprende:	Inmunocitocina que comprende:

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015018528&tab=PCTBIBLIO>

²<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012107417&tab=PCTBIBLIO>

³ West, E.E, *et al.* (2013). PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells. *J Clin Invest.* 123(6):2604–2615. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23676462/>

Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

(i) un anticuerpo que se une a PD-1	un anticuerpo inmunomodulador anti-PD-1 o un fragmento del mismo unido directa o indirectamente por covalencia a dicho conjugado (Reivs. 1 a 6).
(ii) un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15	un conjugado, donde dicho conjugado comprende: (i) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la interleucina 15 o derivados de la misma, y (ii) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del dominio sushi del IL-15Ra o derivados del mismo (Reivs. 1 a 6).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del inmunoconjugado de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: *“Inmunoconjugado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido IL-2 es un polipéptido IL-2 mutante, en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID n° 19).”* (Radicado N° NC2019/0011319 del 11 de octubre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Inmunoconjugado que comprende:	Inmunoconjugado (Fig.1B, reivs. 1 a 23)	Combinación (Págs. 2605-2609, 2613 y 2614,Figs. 1 a 4)
(i) un anticuerpo que se une a PD-1	anticuerpo (Fig.1B, reivs. 1 a 23)	Anticuerpo anti-PD-1 (Págs. 2605-2609, 2613 y 2614,Figs. 1 a 4)
(ii) un polipéptido IL-2 mutante que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID n° 19)	un polipéptido IL-2 mutante que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (Fig.1B, reivs. 1 a 23)	Un polipéptido IL-2 (Págs. 2605-2609, 2613 y 2614,Figs. 1 a 4)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un polipéptido IL-2 mutante (Fig.1B, reivs. 1 a 23) para tratar enfermedades como el cáncer, este documento también divulga que el polipéptido IL-2 mutante comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A, L72G y las mutaciones T3A y C125A (Pág.28), con el fin de reducir la afinidad del polipéptido IL-2 mutante por la subunidad α del receptor de IL-2 y tener ventajas como una mayor expresión o estabilidad. La afinidad es reducida en al menos 5 veces, específicamente al menos 10 veces, más específicamente al menos 25 veces. Asimismo, si hay una combinación de estas mutaciones se puede reducir la afinidad en al menos 30 veces, al menos 50 veces o incluso al menos 100 veces. En una realización, dicha mutación de aminoácidos o combinación de mutaciones de aminoácidos suprime la afinidad del polipéptido IL-2 mutante por la subunidad α del receptor de IL-2 de modo que no se detecta unión por resonancia por plasmónes superficiales. Por otra parte, se divulga que la reducción de la afinidad de IL-2 por la subunidad α del receptor de IL-2 en combinación con la eliminación de la O-glicosilación de IL-2 da como resultado una proteína IL-2 con propiedades mejoradas. Por ejemplo, la eliminación del sitio de O-glicosilación da como resultado un producto más homogéneo cuando el polipéptido IL-2 mutante se expresa en células de mamífero tales como células CHO o HEK (Pág. 26, Ej.3).

Oficio N° **10620** de **8 de julio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el inmunoconjugado divulgado de D2 consiste en que el inmunoconjugado de la solicitud comprende específicamente un anticuerpo anti-PD-1.

No se evidencia un efecto asociado al incluir un anticuerpo anti-PD-1 porque en el capítulo descriptivo no hay evidencia de un efecto solo por incluir cualquier anticuerpo anti-PD-1. Adicionalmente, las pruebas técnicas están asociadas únicamente a la conformación del inmunoconjugado específico PD1-IL2v el cual comprende secuencias específicas tanto del anticuerpo anti-PD-1 como de la IL-2 mutante con las cinco sustituciones, es decir, T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A (SEC ID NO: 20) y no para cualquier inmunoconjugado que comprenda un anticuerpo anti-PD-1 y un polipéptido IL-2 mutante con las sustituciones F42A, Y45A, L72G.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el inmunoconjugado conocido en D2 con el fin de obtener inmunoconjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir un anticuerpo PD-1 para obtener el inmunoconjugado, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a la terapia combinada de IL-2 y PD-1 por su efecto sinérgico para tratar infecciones crónicas humanas y de cáncer (Resumen, Figs. 1 a 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir anticuerpos anti-PD-1 del documento D3 en el inmunoconjugado de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona vectores de expresión, células hospederas, polinucleótidos aislados que codifican el inmunoconjugado, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de dichos inmunoconjugados (Reivs. 24 a 35).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al inmunoconjugado de la reivindicación 2, 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
D1	WO2015018528	1	Novedad
D2	WO2012107417	2 a 29	Nivel inventivo
D3	West, E.E, <i>et al.</i> <i>J Clin Invest</i>	2 a 29	Nivel inventivo

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.

Oficio N° **10620** de **8 de julio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009354		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/058034		29 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
03/04/2017				x					
29/03/2018							x		
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
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 29
Palabras clave utilizadas	Immunoconjugado, anticuerpo, antibody, PD1, PD-1, polipéptido, IL-2, IL-15, Immunoconjugate, mutant, interleukin-2, polypeptide, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/55, A61K 38/20, C07K 16/28, A61K 39/00

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⁾
SIPI	CO16131989	20/09/2016	-	-	A
Google Patents	WO2008156712	24/12/2008	-	-	A
EPO/IP5/ISA/STN	WO2014023679	13/02/2014	-	-	A
	WO2012107417	16/08/2012	2 a 29	Fig.1B, reivs. 1 a 35, Ej.3.	Y
EPO/IP5/ISA	WO2017/055443	06/04/2017	-	-	P
	Hu, C.Y, <i>et al.</i>	23/08/2016	-	-	A
	Klebanoff, C.A, <i>et al.</i>	17/02/2004	-	-	A
IP5	US2003124678	03/07/2003	-	-	A
	WO2006029879	23/03/2006	-	-	A
EPO/IP5	WO2015018528	12/02/2015	1	Reivs. 1 a 6	X
EPO	WO2011/109789	09/09/2011	-	-	A
	WO2015/112900	30/07/2015	-	-	A
Google académico	West, E.E, <i>et al.</i>	15/05/2013	2 a 29	Págs. 2605-2609, 2613 y 2614, Figs. 1 a 4	Y

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del

Hu, C.Y, *et al.* (2016). Interleukin-2 reverses CD81 T cell exhaustion in clinical malignant pleural effusion of lung cáncer. *Clinical & Experimental Immunology*. 186(1):106-14. doi: 10.1111/cei.12845

Oficio N° 10620 de 8 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009354

artículo. Nombre de revista. Volumen(Número), pp-pp.	la Klebanoff, C.A, et al. (2004). IL-15 enhances the in vivo antitumor activity of tumor-reactive CD8+ T cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 101(7):1969-74. doi: 10.1073/pnas.0307298101..
O	West, E.E, et al. (2013). PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells. <i>J Clin Invest</i> . 123(6):2604–2615. doi:10.1172/JCI67008
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: 04-05-2021	
Examinador: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA	