

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

Señor(a)
UNIVERSITÄT BASEL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“BACTERIAS RECOMBINANTES CON VIRULENCIA ATENUADA PARA EL SUMINISTRO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/083853

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD(ES): EP 16205439.9 20 de diciembre 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de septiembre de 2021, bajo el número NC2019/0006675, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 9 del radicado N° NC2019/0006675 del 24 de septiembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de cepas bacterianas capaces de suministrar la carga producida dentro de las bacterias a su sitio de acción dentro de células cancerosas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una cepa bacteriana gramnegativa recombinante con virulencia atenuada que comprende una molécula de nucleótido que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la señal de suministro es YopE o un fragmento N-terminal de la misma; en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, y en donde la proteína heteróloga es una proteína implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I, en donde la proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I se selecciona del grupo que consiste en la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING.

Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

3. De la solicitud de patente

3.1. 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° NC2019/0006675 el 24 de septiembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “BACTERIAS RECOMBINANTES CON VIRULENCIA ATENUADA PARA EL SUMINISTRO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “un fragmento N-terminal de la misma” no permite definir de manera inequívoca la estructura del fragmento al que se refiere y podría resultar incluso en un fragmento o región no funcional de la proteína YopE. Cabe resaltar que, la descripción menciona específicamente el fragmento correspondiente a los aminoácidos 1 a 138 del extremo N-terminal de YopE. Adicionalmente, la reivindicación hace alusión a “*otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I*”, sin definir las proteínas particulares que hacen parte de dicha caracterización funcional. Se sugiere especificar las proteínas que contienen el dominio CARD, teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo. Asimismo, se sugiere indicar que el fragmento N-terminal de YopE corresponde a los aminoácidos 1 a 138.
- La reivindicación 2 no es clara porque, si bien menciona que el fragmento de proteína contiene entre 100 y 400 aminoácidos, esta definición de la longitud no garantiza que el fragmento sea funcional y que tenga una actividad inductora o reguladora de la respuesta de IFN tipo I. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de diciembre 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	WO 99/45098	“Delivery of proteins into eukaryotic cells with recombinant <i>Yersinia</i> ”	10 de septiembre de 1999
D3	WO 2015/177197	“Bacteria-based protein delivery”	26 de noviembre de 2015

El documento D1¹ divulga una *Yersinia* recombinante y el uso de esta para administrar proteínas a células eucariotas, incluyendo composiciones, métodos de tratamiento y ensayos relacionados (Abstract).

1 <https://patents.google.com/patent/WO1999045098A2/en?q=WO+99%2f45098>



Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

El documento D3² divulga cepas de bacterias gramnegativas recombinantes y su uso para la entrega de proteínas heterólogas en células eucariotas (Abstract).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una cepa bacteriana gramnegativa recombinante con virulencia atenuada que comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0006675 del 24 de septiembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D3
Una cepa bacteriana gramnegativa recombinante con virulencia atenuada que comprende	Una cepa de <i>Yersinia</i> recombinante que comprende (Págs. 43-44, Reiv. 18)	Una cepa bacteriana gramnegativa recombinante que comprende (Pág. 72, Reiv. 1)
una molécula de nucleótido que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana	Una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de <i>Yersinia</i> y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia de ADN (Págs. 43-44, Reiv. 18)	Un promotor Una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de bacteria T3SS, y Una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia (Pág. 72, Reiv. 1)
en donde la señal de suministro es YopE o un fragmento N-terminal de la misma	En donde la proteína efectora es YopE (Pág. 44, Reiv. 21)	En donde la señal de suministro de bacteria T3SS codificada por la primera secuencia de ADN es YopE o un fragmento N-terminal de esta (Pág. 72, Reiv. 5)
en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor	La primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de <i>Yersinia</i> está unida operativamente a un promotor de un gen de virulón (Págs. 43-44, Reiv. 18)	La primera secuencia de ADN que codifica la señal de suministro T3SS está unida operativamente al promotor (Pág. 72, Reiv. 1)
en donde la proteína heteróloga es una proteína implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I	La proteína heteróloga es MAGE-1 (Pág. 45, Reiv. 28)	No menciona

2 <https://patents.google.com/patent/WO2015177197A1/en?q=WO2015177197>

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

en donde la proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I se selecciona del grupo que consiste en la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING	No menciona	La proteína heteróloga se selecciona del grupo que consiste en proteínas involucradas en la apoptosis o en la regulación de la apoptosis (Pág. 72, Reiv. 1) Las proteínas involucradas en la apoptosis o en la regulación de la apoptosis incluyen, entre otras, TRAF2 y RAIDD (Pág. 19, líneas 12 y 13)
---	-------------	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una cepa de *Yersinia* recombinante que comprende una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de *Yersinia* y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia de ADN, donde la primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de *Yersinia* está unida operativamente a un promotor de un gen de virulón (Págs. 43-44, Reiv. 18). El documento establece que la proteína efectora es YopE (Pág. 44, Reiv. 21) y la proteína heteróloga es MAGE-1 (Pág. 45, Reiv. 28). La expresión de la proteína MAGE desencadenó la producción de IFN-gamma (Pág. 40, Ejemplo 5, Figs. 2A-2B).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la cepa de bacteria divulgada en D1 consiste en que la cepa reclamada comprende una proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I seleccionada del grupo que consiste en: la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING.

El efecto que se logra al incluir una proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I seleccionada del grupo que consiste en: la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING; es que se induce una respuesta de IFN de tipo I en células inmunitarias y de tumor (Págs. 131 a 137).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la cepa de bacteria conocida en D1 con el fin de inducir una respuesta de IFN de tipo I en células inmunitarias y de tumor?



Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

Sin embargo, el incluir una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I en células de tumor, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a una cepa de bacteria gramnegativa que comprende un promotor, una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de bacteria T3SS, y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia, donde la primera secuencia de ADN que codifica la señal de suministro T3SS está unida operativamente al promotor (Pág. 72, Reiv. 1). El documento divulga que la señal de suministro de bacteria T3SS codificada por la primera secuencia de ADN es YopE o un fragmento N-terminal de esta (Pág. 72, Reiv. 5) y que la proteína heteróloga es una proteína involucrada en la apoptosis o en la regulación de la apoptosis que incluye, entre otras, TRAF2 y RAIDD (Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 19, líneas 12 y 13).

La proteína TRAF2 se une al domino amino-terminal de la cadena IFNAR1 del receptor de IFN tipo I y está implicada en la inducción de la actividad antiviral de IFN (Pág. 14315, Col. Der., Párr. 4³). Por su parte, la proteína RAIDD comprende un dominio CARD y tiene un rol esencial en la producción de IFN-I mediada por TLR3 (Pág. 1277, Párr. 3⁴). En una modalidad particular, el documento D3 divulga la inducción de la apoptosis en células tumorales B16F10 y 4T1 infectadas con la cepa *Y. enterocolitica* ΔHOPEMT *asd* que expresa el dominio BH3 de Bid o Bax (Pág. 61, líneas 21 a 30, Figs. 16 y 19).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una proteína implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I como TRAF2 o RAIDD del documento D3 en la cepa de bacteria de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que la cepa de bacteria comprende una delección en el gen de la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (*asd*) (Pág. 13, líneas 20 a 29, Pág. 56, líneas 22 a 30).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la cepa de bacteria de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	WO 99/45098	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	WO 2015/177197	1 a 9	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

3 Yang, C. H., Murti, A., Pfeffer, S. R., Fan, M., Du, Z., & Pfeffer, L. M. (2008). The role of TRAF2 binding to the type I interferon receptor in alternative NF kappaB activation and antiviral response. *The Journal of biological chemistry*, 283(21). Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2386940/>
4 Maney, S. K., Xu, H. C., Huang, J., Pandyra, A. A., Ehltling, C., Aguilar-Valenzuela, R., Pozdeev, V. I., McIlwain, D. R., Zimmermann, A., Bode, J. G., Hengel, H., Kirschning, C. J., Kim, I. R., Hiscott, J., Brenner, D., Häussinger, D., Ohashi, P. S., Mak, T. W., Lang, K. S., Lang, P. A. (2016). RAIDD Mediates TLR3 and IRF7 Driven Type I Interferon Production. *Cell Physiol Biochem*, 39(4). Recuperado desde: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/447832#>



Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

El solicitante argumenta que:

“En cuanto a la objeción frente al término “fragmento”, me permito señalar que éste fue caracterizado en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3), de manera tal que ahora se indica que dicho fragmento tiene una longitud entre 100 a 400 aminoácidos. Así, la persona medianamente versada en la materia puede comprender claramente que el fragmento de la proteína heteróloga referida en la Reivindicación 2 no solamente se selecciona del grupo que consiste en RIG1, MDA5, MAVS/IPS-1, WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, y cGAS, sino que dicho fragmento corresponde a una fracción entre 100 y 400 aminoácidos de dichas proteínas.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que el inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Es más, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En este caso particular, el término “fragmento” no representa un sinnúmero de posibilidades, sino que abarca un número limitado de opciones que no le restan claridad a la materia reclamada, por el contrario, le permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de protección pretendido, el cual se encuentra debidamente soportado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.”

Se aclara que, aunque la reivindicación 2 define la longitud del fragmento de proteína, esta referencia no permite a la persona normalmente versada comprender de forma inequívoca el alcance de la materia reclamada, puesto que no define las posiciones de los aminoácidos o los dominios que hacen parte del fragmento reclamado. De igual manera, la mención de una longitud arbitraria tampoco garantiza que el fragmento sea funcional y que tenga una actividad inductora o reguladora de la respuesta de IFN tipo I. En vista de lo anterior, se mantiene la objeción al respecto.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante sostiene que:

“(…) Ahora bien, al igual que D1, D3 no divulga una cepa bacteriana recombinante que posea una proteína heteróloga seleccionada de proteínas de la familia del receptor similar a RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING. Es más, D3 ni siquiera indica que la cepa bacteriana allí divulgada deba contener una proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de interferón (IFN).



Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

Asimismo, ninguno de los documentos citados por el Despacho contiene enseñanza alguna que hubiera guiado de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a definir que el gen que codifica una enzima endógena esencial para el crecimiento es un gen que codifica una enzima esencial para la producción de aminoácidos, en donde la enzima esencial para la producción de aminoácidos es la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (asd), tal como ahora se reclama en la Reivindicación 3; ni mucho menos contienen alguna sugerencia que le hubiera permitido a dicha persona tener una expectativa razonable de los efectos técnicos asociados a una cepa recombinante con dicha proteína heteróloga y que comprende además la delección en dicho gen.

Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre los resultados de los ensayos biológicos detallados en el del Capítulo Descriptivo, los cuales demuestran que el sistema diseñado no sólo permite la expresión suficiente de proteínas heterólogas correctamente plegadas asociadas a la inducción de una respuesta IFN tipo I en células tumorales (véanse, por ejemplo, páginas 126 y 129 del Capítulo Descriptivo), sino que también permite administrar de manera efectiva dichas proteínas heterólogas en células tumorales, células inmunes y otro tipo de células encontradas en el microentorno tumoral, de manera tal que se induzca la producción de IFN- β (véanse páginas 131 a 137 del Capítulo Descriptivo)."

Frente a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, contrario a lo manifestado por el solicitante, el documento D3 sí sugiere la delección del gen de la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (Aasd) y, de hecho, la cepa divulgada en D3 también carece de las proteínas efectoras endógenas Yop H, O, P, E, M y T (Pág. 56, líneas 22 a 30). Adicionalmente, aunque el documento D3 no hace referencia explícita a proteínas implicadas en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I, sugiere la inclusión de proteínas involucradas en la apoptosis o en la regulación de la apoptosis, entre las que se encuentran las proteínas TRAF2 y RAIDD (Pág. 19, líneas 12 y 13).

Cabe resaltar que, estas dos proteínas están implicadas en la inducción de respuestas de interferón tipo I^{3,4} y la proteína RAIDD, además comprende un dominio CARD⁴, por lo que se encuentra incluida en las opciones de proteína mencionadas en la reivindicación 1, específicamente, cuando se refiere a "otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I".

De manera que, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir una proteína como RAIDD o TRAF2 divulgada en el documento D3 en la cepa de bacteria divulgada en el documento D1, para llegar al objeto reclamado. Asimismo, es preciso destacar que, tanto el documento D1 como el documento D3 demuestran la utilidad de la señal de suministro YopE de *Yersinia* para la expresión de proteínas heterólogas en células inmunes (Pág. 40, Ejemplo 5, Figs. 2A-2B de D1) y tumorales (Pág. 61, líneas 21 a 30, Figs. 16 y 19 de D3).

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 el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo



Oficio N° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

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° 382 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006675

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006675		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/083853		20 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
20/12/2016				X					
Solicitante									
UNIVERSITÄT BASEL									
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 9
Palabras clave utilizadas	Gram-negative bacteria, gram negative bacteria, <i>Yersinia</i> , T3SS, YopE, IFN, RLR, MDA5, RIG-1, RIG1, MAVS, IPS-1, WspR, DncV, DisA, CdaA, CdaS, cGAS, CARD, type I interferon, IFN-I
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/195, C12N 15/70, C12N 15/74, C07K 14/52

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	-	-	-	-	-
ISA (EPO) Patbase	WO 99/45098	10/09/1999	1 a 9	Pág. 34, Ejemplo 2, Pág. 40, Ejemplo 5, Pág. 41, Reiv. 6, Págs. 43-44, Reiv. 18, Pág. 44, Reiv. 21, Pág. 45, Reiv. 28, Figs. 2A-2B	Y
	WO 2007/044406	19/04/2007	-	-	A
ISA (EPO) Patbase STN	WO 2015/177197	26/11/2015	1 a 9	Pág. 13, líneas 20 a 29, Pág. 19, líneas 12 y 13, Pág. 27, líneas 5 a 19, Pág. 56, líneas 22 a 30, Pág. 61, líneas 21 a 30, Pág. 72, Reivs. 1 y 5, Figs. 16 y 19	Y
ISA (EPO)	WO 02/26819	04/04/2002	-	-	A
	Chamekh, M., <i>et al.</i>	15/03/2008	-	-	A
ISA (EPO) STN	Rüssmann, H., <i>et al.</i>	01/07/2001	-	-	A
STN	Wiedig, C. A. <i>et al.</i>	10/10/2005	-	-	A
	Ittig, S. J., <i>et al.</i>	23/11/2015	-	-	A
NCBI	Yang, C. H., <i>et al.</i>	23/05/2008	-	-	A
	Maney, S. K., <i>et al.</i>	08/09/2016	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del		Chamekh, M., Phalipon, A., Quertainmont, R., Salmon, I., Sansonetti, P., & Allaoui, A. (2008). Delivery of biologically active anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in vivo by the <i>Shigella</i> type III secretion apparatus. <i>Journal of immunology</i> , 180(6), 4292–4298. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.6.4292			

artículo. Nombre de revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	la Rüssmann, H., Igwe, E. I., Sauer, J., Hardt, W. D., Bubert, A., & Geginat, G. (2001). Protection against murine listeriosis by oral vaccination with recombinant <i>Salmonella</i> expressing hybrid <i>Yersinia</i> type III proteins. <i>Journal of immunology</i>, 167(1), 357–365. https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.1.357 Wiedig, C. A., Kramer, U., Garbom, S., Wolf-Watz, H., & Autenrieth, I. B. (2005). Induction of CD8+ T cell responses by <i>Yersinia</i> vaccine carrier strains. <i>Vaccine</i>, 23(42), 4984–4998. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05005475?via%3Dihub Ittig, S. J., Schmutz, C., Kasper, C. A., Amstutz, M., Schmidt, A., Sauter, L., Viganò, M. A., Low, S. H., Affolter, M., Cornelis, G. R., Nigg, E. A., & Arrieumerlou, C. (2015). A bacterial type III secretion-based protein delivery tool for broad applications in cell biology. <i>The Journal of cell biology</i>, 211(4), 913–931. https://doi.org/10.1083/jcb.201502074 Yang, C. H., Murti, A., Pfeffer, S. R., Fan, M., Du, Z., & Pfeffer, L. M. (2008). The role of TRAF2 binding to the type I interferon receptor in alternative NF kappaB activation and antiviral response. <i>The Journal of biological chemistry</i>, 283(21), 14309–14316. Maney, S. K., Xu, H. C., Huang, J., Pandya, A. A., Ehling, C., Aguilar-Valenzuela, R., Pozdeev, V. I., McIlwain, D. R., Zimmermann, A., Bode, J. G., Hengel, H., Kirschning, C. J., Kim, I. R., Hiscott, J., Brenner, D., Häussinger, D., Ohashi, P. S., Mak, T. W., Lang, K. S., Lang, P. A. (2016). RAIDD Mediates TLR3 and IRF7 Driven Type I Interferon Production. <i>Cell Physiol Biochem</i>, 39(4), 1271-1280.
(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: 17/12/2021	