

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0006675

Solicitud de Patente de Invención titulada: “BACTERIAS RECOMBINANTES CON VIRULENCIA ATENUADA PARA EL SUMINISTRO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS”

Solicitante: UNIVERSITÄT BASEL

Nuestra Ref.: P2019/000108

RESPUESTA AL OFICIO No. 382, NOTIFICADO EL 11 DE ENERO DE 2022
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 24 de septiembre de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 2;
- se limita la proteína heteróloga de la Reivindicación 1 al grupo que consiste en “*RIG1, MDA5, MAVS/IPS-1, WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, y cGAS o un fragmento de la misma, en donde el fragmento tiene propiedades funcionales de la proteína heteróloga de longitud completa, y tiene una longitud entre 100 y 362 aminoácidos de la proteína de longitud completa*”. Esta modificación encuentra soporte en la antigua Reivindicación 2, en la página 43 (líneas 14 y 15) del Capítulo Descriptivo, en la Tabla II y la Figura 32, que demuestra que los fragmentos de cGAS, específicamente los fragmentos cGAS₆₀₋₄₂₂ y cGAS₁₆₁₋₅₂₂ son funcionalmente equivalentes a la proteína cGAS de longitud completa;

se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- 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. El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo menciona específicamente el fragmento correspondiente a los aminoácidos 1 a 138 del extremo N-terminal de YopE. Adicionalmente, la Reivindicación 1 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. El Despacho sugiere especificar las proteínas que contienen el dominio CARD, teniendo en cuenta lo soportado en el Capítulo Descriptivo. Asimismo, 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.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. Así las cosas, y siguiendo la recomendación del Despacho, se limitó la Reivindicación 1 a proteínas que comprenden un dominio CARD. Las proteínas que comprenden un dominio CAR son RIG1, MDA5, MAVS/IPS-1. Todas las proteínas y fragmentos de las mismas que se reclaman en la Reivindicación 1 modificada se divulgan específicamente en el Capítulo Descriptivo, y su funcionalidad encuentra soporte en los ejemplos del mismo.

Asimismo, me permito resaltar que la longitud de los fragmentos de proteína fue limitada de acuerdo con lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo, esto es, fragmentos con una longitud entre 100 y 362 aminoácidos de la proteína de longitud completa (véase, por ejemplo, la Tabla 2 que divulga todas las proteínas de fusión ejemplificadas). Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

ii) Con respecto a la solicitud del Despacho de limitar el fragmento del extremo N-terminal de YopE a los aminoácidos 1 a 138, el Solicitante se permite señalar que no realizará dicha modificación, toda vez que dicha limitación restringiría el alcance de la invención de manera injustificada a la luz de la aplicabilidad general de los fragmentos N-terminal de YopE. Como se puede observar en la evidencia experimental adicional que se anexa al presente memorial, aparte de YopE₁₋₁₃₈, varios otros fragmentos N-terminales de la proteína efectora YopE pueden servir como una señal de suministro y permitir la translocación exitosa de una proteína heteróloga.

iii) Así las cosas, y en vista de las modificaciones y argumentos presentados anteriormente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, en tanto que una persona medianamente versada en la materia puede comprender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 a 9 carecen de nivel inventivo a la luz de WO99/45098 (D1) y WO2015/177197 (D3).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, dado que 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. D1 establece que la proteína efectora es YopE y la proteína heteróloga es MAGE-1. La expresión de la proteína MAGE desencadenó la producción de IFN-gamma.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y la cepa 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 atribuido a dicha diferencia corresponde a la inducción de una respuesta de IFN de tipo I en células inmunitarias y de tumor.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *¿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?*

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 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. D3 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 y que la proteína heteróloga es una proteína implicada en la apoptosis o en la regulación de la apoptosis que incluye, entre otras, TRAF2 y RAIDD.

La proteína TRAF2 se une al dominio amino-terminal de la cadena IFNAR1 del receptor de IFN tipo I y está implicada en la inducción de la actividad antiviral de IFN¹. Por su parte, la proteína RAIDD comprende un dominio CARD y tiene un rol esencial en la producción de IFN-I mediada por TLR3². En una modalidad particular, 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. Adicionalmente, D3 menciona que la cepa de bacteria comprende una delección en el gen de la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (*asd*).

Teniendo en cuenta lo anterior, el Despacho afirma que la persona medianamente 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 de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

Por último, el Despacho indica que 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 la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, el Solicitante se permite señalar lo siguiente:

¹ Yang, C.H. *et al.* 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): 14309-14316.

² Maney, S.K. *et al.* 2016. RAIDD Mediates TLR3 and IRF7 Driven Type I Interferon Production. Cellular Physiology and Biochemistry; 39(4): 1271-1280.

El Despacho afirma que D3 divulga “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I en células de tumor”, sin embargo, esta afirmación no es correcta.

Las dos proteínas referidas por el Despacho y que corresponden supuestamente a “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I en células de tumor” son TRAF2 y RAIDD. TRAF2 y RAIDD se divulgan en D3 como ejemplos de “proteínas implicadas en apoptosis o en la regulación de apoptosis”, pero **no** como ejemplos de una “proteína implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I”. La divulgación de D3 es por lo tanto correcta en tanto que ambas no están relacionadas con una “proteína implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I en células de tumor”, como se detalla a continuación.

En el documento de Yang y colaboradores citado por el Despacho, se muestra que los receptores IFN α tienen, además de su función principal en la vía de señalización JAK/STAT que resulta en la producción de IFNs, una función adicional asociada a la activación de la señalización proinflamatoria dependiente de NFkB. Esta función adicional de los receptores IFN sobre NFkB involucra, de acuerdo con este único estudio, TRAF2. Así, TRAF2 está únicamente implicada en esta ramificación lateral de la señalización del receptor IFN que pertenece a la señalización relacionada con la apoptosis mediada por el receptor TNF, y **no** a la inducción o producción de IFNs. Adicionalmente, el *gold standard* en el campo técnico que divulga **todas** las funciones encontradas hasta la actualidad con respecto a una proteína, la base de datos Uniprot, no divulga alguna funcionalidad biológica de TRAF2 en relación con IFN, tal como se muestra en la siguiente imagen:

GO - Biological processⁱ

ne

■ activation of NF-kappaB-inducing kinase activity

Source: UniProtKB

■ cellular protein-containing complex assembly

Source: BHF-UCL

■ cellular response to nitric oxide

Source: Ensembl

■ interleukin-17-mediated signaling pathway

Source: Ensembl

■ intrinsic apoptotic signaling pathway in response to endoplasmic reticulum stress

Source: ParkinsonsUK-UCL

■ mRNA stabilization

Source: Ensembl

■ negative regulation of glial cell apoptotic process

Source: Ensembl

■ negative regulation of neuron death

Source: ParkinsonsUK-UCL

■ positive regulation of DNA-binding transcription factor activity

Source: BHF-UCL

■ positive regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway

Source: UniProtKB

■ positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling

Source: GO_Central

■ positive regulation of I-kappaB phosphorylation

Source: Ensembl

■ positive regulation of interleukin-2 production

Source: UniProtKB

■ positive regulation of JNK cascade

Source: GO_Central

■ positive regulation of JUN kinase activity

Source: UniProtKB

■ positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity

Source: UniProtKB

■ positive regulation of T cell cytokine production

Source: UniProtKB

■ positive regulation of tumor necrosis factor-mediated signaling pathway

Source: Ensembl

■ programmed necrotic cell death

Source: Ensembl

■ protein autoubiquitination

Source: UniProtKB

■ protein catabolic process

Source: Ensembl

■ protein-containing complex assembly

Source: ProtInc

■ protein K63-linked ubiquitination

Source: UniProtKB

■ regulation of apoptotic process

Source: UniProtKB

■ regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling

Source: GO_Central

■ regulation of immunoglobulin production

Source: Ensembl

■ regulation of protein-containing complex assembly

Source: UniProtKB

■ response to endoplasmic reticulum stress

Source: ParkinsonsUK-UCL

■ signal transduction

Source: ProtInc

■ signal transduction involved in regulation of gene expression

Source: Ensembl

■ tumor necrosis factor-mediated signaling pathway

Source: UniProtKB

Complete GO annotation on QuickGO ...

Keywordsⁱ

Molecular function	Transferase
Biological process	Apoptosis, Ubl conjugation pathway
Ligand	Lipid-binding, Metal-binding, Zinc

El hecho que TRAF2 **no** esté relacionada con la inducción o producción de IFN en absoluto lo confirma el artículo de revisión de Borghi y colaboradores de 2016³, que describe las funciones de TRAF2, específicamente que TRAF2 está implicada en la regulación de la apoptosis y en la respuesta proinflamatoria mediada por NFkB (principalmente a través de TNFα) relacionada con el receptor de TNFα, y no divulga ninguna relación o interacción de TRAF2 con IFN.

Por lo tanto, TRAF2 no tiene rol alguno en la regulación clásica/canónica de la respuesta IFN. Esto encuentra soporte en el artículo de revisión de TRAF2 mencionado anteriormente y los procesos biológicos en los que está implicada de acuerdo con Uniprot.

La divulgación de TRAF2 en la presente solicitud en relación con “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I” parece corresponder a un error tipográfico, esto es, aparentemente corresponde a un duplicado “erróneo” de TRAF3 que también se menciona en el mismo párrafo de TRAF2. Contrario a TRAF2, TRAF3 está claramente implicada en IFN de acuerdo con Uniprot (véase la imagen de Uniprot a continuación, Referencia Uniprot: Q13114) y por lo tanto no ha sido divulgada en D3, ya que

³ Borghi, A. *et al.* 2016. TRAF2 multitasking in TNF receptor-induced signaling to NF-κB, MAP kinases and cell death. *Biochemical Pharmacology*; 116(15): 1-10.

dicho documento hace referencia a “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I”.

GO - Molecular functionⁱ

identical protein binding

Source: IntAct

protein kinase binding

Source: Ensembl

protein phosphatase binding

Source: UniProtKB

thioesterase binding

Source: UniProtKB

tumor necrosis factor receptor binding

Source: UniProtKB

ubiquitin protein ligase binding

Source: UniProtKB

ubiquitin-protein transferase activity

Source: Reactome

zinc ion binding

Source: InterPro

Complete GO annotation on QuickGO ...

GO - Biological processⁱ

apoptotic process

Source: ProtInc

innate immune response

Source: InterPro

negative regulation of NF-kappaB transcription factor activity

Source: UniProtKB

positive regulation of JNK cascade

Source: GO_Central

protein K63-linked ubiquitination

Source: GO_Central

regulation of apoptotic process

Source: InterPro

regulation of cytokine production

Source: UniProtKB

regulation of defense response to virus

Source: UniProtKB

regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling

Source: GO_Central

regulation of interferon-beta production

Source: UniProtKB

regulation of proteolysis

Source: UniProtKB

signal transduction

Source: ProtInc

toll-like receptor signaling pathway

Source: UniProtKB

Toll signaling pathway

Source: InterPro

TRIF-dependent toll-like receptor signaling pathway

Source: Reactome

tumor necrosis factor-mediated signaling pathway

Source: UniProtKB

Complete GO annotation on QuickGO ...

Keywordsⁱ

Molecular function	Transferase
Biological process	Apoptosis, Immunity, Ubl conjugation pathway
Ligand	Metal-binding, Zinc

En aras de dar mayor claridad y consistencia, se ha eliminado TRAF2 de la lista de proteínas implicadas en la inducción o regulación de una respuesta IFN del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud (véase Hoja Sustituta de la página 43 anexa). Por lo tanto, TRAF2 solo se encuentra descrita en la presente solicitud en relación “*proteínas implicadas en la apoptosis o la regulación de la apoptosis*”, lo cual es correcto como se explicó anteriormente.

De manera similar, RAIDD **no** está relacionado con la inducción o producción de IFN. El artículo de Maney y colaboradores citado por el Despacho describe RAIDD de la siguiente forma:

“RAIDD es conocida por interactuar con RIP1 y es capaz de inducir apoptosis. Específicamente, RAIDD desempeña un papel en la apoptosis inducida por PIDD y choque térmico mediante el reclutamiento de la caspasa-2, aunque la caspasa-2 también puede activarse independientemente de ambos PIDD y RAIDD. Adicionalmente, hallazgos recites sugieren que RAIDD reprime la señalización inflamatoria mediada por la señalización NF-kB en linfocitos T mediante el secuestro de BCL10” (Mi traducción).

El artículo de Maney y colaboradores, publicado en 2016, es el único que describe un rol de RAIDD por fuera de sus roles clásicos en apoptosis, y específicamente limitado a la activación de TLR3. Como se puede observar de la información de Uniprot y de la referencia citada a continuación, la función biológica que una persona medianamente versada en la materia atribuiría a RAIDD claramente estaría relacionada con la apoptosis y no con la regulación de IFN.

La base de datos Uniprot, que corresponde al *gold standard* en el campo técnico que divulga **todas** las funciones encontradas hasta la actualidad con respecto a una proteína, no divulga alguna funcionalidad biológica de RAIDD en relación con IFN, tal como se muestra en la siguiente imagen (Referencia Uniprot: P78560):



Adicionalmente, el hecho que RAIDD **no** esté relacionada con la inducción o producción de IFN en absoluto lo confirma el artículo de revisión de Cohen de 1997⁴, el cual no divulga relación alguna de RAIDD con la inducción o producción de IFN. RAIDD únicamente está divulgada en la presente solicitud en relación con “*proteínas implicadas en apoptosis o la regulación de la apoptosis*”, pero no en relación con “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I”.

En vista de lo anterior, D3 claramente no divulga “una proteína heteróloga implicada en la inducción de una respuesta de IFN de tipo I”.

ii) Con respecto a D1, el Despacho indica que “[Dicho] 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)”. El Solicitante se permite manifestar respetuosamente su desacuerdo frente a dicha afirmación.

D1 hace referencia a cepas mutantes de *Yersinia enterocolitica* que contienen mutaciones en los genes efectores yopH, yopO, yopP, yopE y yopM; y está relacionado con un enfoque dirigido a vacunas, ya que proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden

⁴ Cohen, G. 1997. Caspases: the executioners of apoptosis. Biochemical Journal; 326: 1-16.

antígenos para células eucariotas utilizando dichas cepas mutantes de *Yersinia enterocolitica* (véanse, por ejemplo, páginas 7 y 8 y Tabla 1 de D1). Como prueba de que las cepas mutantes utilizadas de *Yersinia enterocolitica* tienen un efecto sobre células eucariotas, el Ejemplo 5 de D1 muestra que los linfocitos B transformados con EBV y que fueron transfectados con cepas mutantes de *Y. enterocolitica* que comprenden el antígeno MAGE pueden estimular la liberación de IFN γ por parte de linfocitos T humanos CTL 82/30, que es específica para el epítipo de MAGE con la secuencia de aminoácidos “EADPTGHSY” (véase Ejemplo 5 de D1, página 40, líneas 4 y 5).

En este esquema experimental, el objetivo es detectar si el epítipo de MAGE1 expresado y potencialmente entregado por la cepa modificada de *Yersinia enterocolitica* (pMS111-MAGE1) a linfocitos B transfectados con EBV sí son procesados por estos linfocitos B, que en consecuencia estimularían la liberación de IFN γ por parte de linfocitos T específicos para MAGE1. En D1, la liberación de IFN γ simplemente sirve como una muestra indirecta de la presencia un epítipo determinado, que es exhibido por linfocitos B que posteriormente activan los linfocitos T que son específicos para dicho epítipo. El epítipo de MAGE u otros epítopos por lo tanto no están involucrados en la inducción o regulación de una respuesta de IFN. Como cualquier epítipo, el epítipo de MAGE puede ser procesado y presentado por células inmunitarias específicas, las cuales activan otras células inmunitarias que reaccionan, por ejemplo, mediante la producción de IFN γ .

Incluso no se evidencia que el constructo YopE-MAGE1 se entrega de manera exitosa a los linfocitos B, o si los linfocitos B han incorporado el antígeno por otros medios, tales como fagocitosis.

Adicionalmente, una adición extracelular simple del péptido MAGE1 (que es la vía clásica por las que se estimularía la producción de linfocitos T específicos para el epítipo) habría resultado en un desenlace similar de la liberación de IFN γ por parte de linfocitos T CTL. Cualquier bacteria extracelular o bacteria lisada residual (v.g. provocada por la adición del antibiótico gentamicina) podría estimular directamente los linfocitos T CTL sin necesidad de la entrega previa basada en T3SS a linfocitos B, de lo cual no hay un control experimental apropiado en D1. En este orden de ideas, a partir del esquema experimental de D1 no se puede concluir si la proteína MAGE1 ha sido de hecho entregada por la cepa bacteriana descrita. Asimismo, es importante resaltar que IFN γ es un IFN tipo II (y no IFN tipo I como se encuentra en la Reivindicación 1 modificada de la presente invención).

Asimismo, e incluso de manera más importante, no es en absoluto claro de D1 si proteínas funcionales tales como proteínas heterólogas involucradas en la inducción o regulación de la respuesta de IFN de tipo I, tal como se indica en las reivindicaciones de la presente solicitud, pueden ser entregadas exitosamente a células eucariotas y si son funcionalmente activas en estas células, como se muestra en el Capítulo Descriptivo. El esquema experimental de D1

busca evaluar la actividad de epítomos/antígenos, que no se basa en alguna funcionalidad bioquímica para su función puramente asociada a vacunación. Además de las limitaciones del esquema experimental de D1, que no permite concluir sobre el transporte de las proteínas, el experimento *per se* no permite elaborar conclusiones sobre la funcionalidad de las proteínas. Es más, el grupo o clase de proteínas heterólogas entregadas es significativamente distinto: D1 hace referencia a la entrega de epítomos (vacunación), en donde un IFN tipo II (IFN γ) puede servir como una muestra indirecta sobre una cascada de dos líneas celulares específicas (los linfocitos B procesan/presentan el epítomo a linfocitos T específicos, los cuales a su vez producen IFN γ).

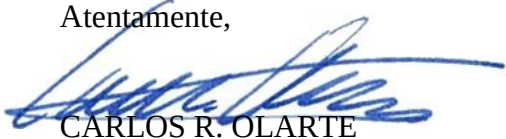
De manera importante, las células productoras de IFN γ (linfocitos T en D1) no tienen contacto con las bacterias que potencialmente entregan el epítomo de MAGE – de nuevo, una diferencia importante frente a la presente solicitud, en donde las células que reciben las proteínas heterólogas de las bacterias son las que responden mediante la liberación de IFN tipo I, dado que la vía de señalización se dispara directamente por esta clase de proteínas heterólogas.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia que tomara D1 como el arte previo más cercano no estaría motivada en absoluto a seleccionar las proteínas heterólogas reclamadas implicadas en la inducción de una respuesta de IFN tipo I, esto es las proteínas RIG1, MDA5, MAVS/IPS-1, WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, y cGAS o un fragmento de la misma, para introducirlas en células tumorales por las cepas Gram-negativas con virulencia atenuada de la presente invención.

La administración de las cepas Gram-negativas con virulencia atenuada reclamadas que portan y secretan las proteínas heterólogas reclamadas involucradas en la inducción o regulación de la respuesta de IFN tipo I, tales como RIG1 y fragmentos del mismo, revelan un efecto técnico inesperado y extremadamente sorprendente de estas cepas bacterianas Gram-negativas recombinantes, en tanto que éstas se acumulan específicamente en el tumor solido maligno luego de su administración a un sujeto, *i.e.* se acumulan específicamente en el órgano donde se encuentra presente el tumor maligno, en donde el recuento de la cepa bacteriana Gram-negativa recombinante con virulencia atenuada en órganos sin tumores malignos es baja o no detectable (véase Figura 50). Esta distribución específica de la cepa bacteriana Gram-negativa con virulencia atenuada que porta y secreta proteínas involucradas específicamente en la inducción o regulación de una respuesta de IFN tipo I en el cuerpo de un sujeto no se deriva de manera obvia a partir de D1 o D3, individualmente o en combinación. En vista de todo lo anterior, el Solicitante considera que el nivel inventivo de la presente invención debería ser reconocido.

4. En vista de todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Hoja Sustituta - Página 43;
- Recibo de pago por tasa de modificación voluntaria.