

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

Señores
SQZ BIOTECHNOLOGIES COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODOS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VPH”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/021703

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de marzo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/794,517 12 de marzo de 2018.
US 62/812,225 28 de febrero de 2019.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 30 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0005773, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de alternativas de inmunoterapia adoptiva para el tratamiento de enfermedades asociadas a VPH y la modulación a la respuesta inmune en un individuo con una enfermedad asociada al VPH.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea generación de células inmunes que comprenden un antígeno y un adyuvante, métodos para fabricar tales células inmunes modificadas y métodos para usar dichas células inmunes modificadas para tratar una enfermedad asociada al VPH, prevenir una enfermedad asociada al VPH y para la modulación de una respuesta inmune en un individuo con una enfermedad asociada al VPH.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de abril de 2021 bajo el radicado No. NC2021/0005773.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 80 no se consideran como una invención, toda vez que hace referencia a la respuesta inmune innata generada por la composición, al tiempo de vida media circulante de células T luego de la administración de la composición de células inmunes modificadas y a la predisposición de un individuo a tener inflamación modulada o respuesta inmune modulada.

5. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 83 a 84 y 92 a 98, no es patentable, toda vez que, hacen referencia a una composición de células inmunes modificadas que se administran a un individuo antes, simultáneamente o después de la administración de un inhibidor del punto de control inmune o de un agente quimioterapéutico.

6. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 88 a 91 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de una composición de células inmunes modificadas como medicamento y para el tratamiento de cáncer, enfermedad infecciosa o una enfermedad asociada a virus.

7. De la solicitud de patente

7.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE CÉLULAS INMUNES MODIFICADAS CON UN ANTIGENO DE VPH Y UN ADJUVANTE".

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

7.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara, toda vez que la composición no se define adecuadamente por sus componentes y las proporciones en las cuales se encuentran. Así mismo, no se define de manera inequívoca la secuencia tanto del antígeno de VPH como la del oligonucleótido CpG ODN. De acuerdo con lo anterior, se sugiere realizar las modificaciones pertinentes y establecer las secuencias

Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 4, 5, 12, 24, 27, 30, 31, 32, 39, 40, 41, 51, 52, los términos: "al menos un 90 % de similitud", "aproximadamente", son imprecisos, por lo que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2, 5 y 92 hacen referencia a las reivindicaciones 187, 190 y 300 - 91 respectivamente, y dichas reivindicaciones no se encuentran dentro del capítulo reivindicatorio. Se sugiere eliminar esta dependencia y realizar las modificaciones pertinentes.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 2 a 7 y 29 a 34 no están adecuadamente caracterizadas ya que la composición está definida por los pasos para la obtención de las células inmunes modificadas por lo cual no es posible realizar una comparación con el estado de la técnica. Se sugiere definir la composición por sus características esenciales, es decir por sus componentes y proporciones o eliminarlas del capítulo reivindicatorio ya que no aportan ninguna característica adicional diferente a las ya nombradas en reivindicaciones anteriores o en la independiente.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 9 a 11 y 36 a 38 no son claras ya que definen la composición por la manera en que están distribuidos el antígeno y/ el adyuvante dentro o fuera de la célula. Lo anterior no es una forma adecuada de caracterizar la composición y no corresponde a una característica técnica que defina a la invención. Así mismo, no se evidencia en la descripción la referencia de la ubicación tanto del antígeno como del adyuvante. Se sugiere eliminar esta referencia a la posición o realizar las modificaciones correspondientes.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 18, 19, 21, 46, 47, 49, 54 a 57, 62 a 64, 68 a 75, 82. hacen referencia a la respuesta que provoca, a la formación de un complejo, capacidad de procesarse, a la mejora de un efecto, etc., lo que corresponde a un resultado a alcanzar y no definen a la composición reclamada, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 20, 22, 23, 48, 50 no son claras, toda vez que hacen referencia a que el antígeno de VPH es un polipéptido que comprende un epítipo de VPH antigénico y una o más secuencias de péptidos heterólogos, pero no se

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

define la secuencia del polipéptido, del epítipo o las secuencias de péptidos heterólogos reclamadas. Lo anterior no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere definir inequívocamente las secuencias de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Esta oficina informa que, las características relacionadas con la presencia de más de un adjuvante, la presencia de un agente que mejora la viabilidad, un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor y la presencia de una modificación adicional de las células T de las reivindicaciones 8, 21, 45, 56 a 73 no se encuentran sustentadas en la descripción. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

8. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 3 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden intracelularmente un CpG ODN y un antígeno de VPH con al menos un 90% de similitud con cualquiera de las SEQ ID NO: 18–25 (reivindicaciones 1 a 26, 54 a 79, 81 y 82).

Grupo inventivo 2: Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden un antígeno de VPH, en donde el antígeno de VPH comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 90% de similitud con cualquiera de las SEQ ID NO: 18–25 (reivindicaciones 27 a 82).

Grupo inventivo 3: Una composición que comprende un antígeno, en donde el antígeno comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 90% de similitud con la SEQ ID NO: 23 (reivindicaciones 86 -87).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

9. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de marzo de 2018, 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:

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Wang HL., et al. 2014 (Arch Gynecol Obstet)	“In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer”	03 de agosto de 2013
D2	Verma RR., et al. 2013 (Protein Expr Purif)	“E6 protein of human papillomavirus 16 (HPV16) expressed in Escherichia coli sans a stretch of hydrophobic amino acids, enables purification of GST-ΔE6 in the soluble form and retains the binding ability to p53”	06 de septiembre de 2013

D1¹ divulga una composición que comprende células dendríticas cargadas con la combinación de un antígeno derivado de VPH denominado VPH16-E7 o VPH16-E7⁴⁹⁻⁵⁷ (Pág. 156, col. 2, lín. 4-7) y un adyuvante CpG-ODN2006 (Pág. 156, col. 2, lín. 8-9) para aumentar la respuesta inmune y el efecto citotóxico.

D2² divulga la obtención de un antígeno purificado derivado de VPH denominado VPH16-E6 con un fragmento de secuencia LPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVYDFAF (Pág. 43, fig. 1).

10. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad. Se realiza el estudio del grupo inventivo 1.

10.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, reivindicación independiente 1 (NC2021/0005773 del 30 de abril de 2021) refiere a: *“Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden intracelularmente un CpG ODN y un antígeno de VPH con al menos un 90% de similitud con cualquiera de las SEQ ID NO: 18–25”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹Wang HL, Xu H, Lu WH, Zhu L, Yu YH, Hong FZ. In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jan;289(1):155-62. doi: 10.1007/s00404-013-2938-1.

²Verma RR, Sriraman R, Rana SK, Ponnanna NM, Rajendar B, Ghantasala P, Rajendra L, Matur RV, Srinivasan VA. E6 protein of human papillomavirus 16 (HPV16) expressed in Escherichia coli sans a stretch of hydrophobic amino acids, enables purification of GST-ΔE6 in the soluble form and retains the binding ability to p53. Protein Expr Purif. 2013 Nov;92(1):41-7. doi: 10.1016/j.pep.2013.08.010.



Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
“Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden	Composición en solución salina de células dendríticas modificadas que contiene (Resumen, Pág. 156, col. 2, lín. 20-24)	No menciona
CpG ODN	Adjuvante CpG-ODN2006 (Resumen, Pág. 156, col. 2, lín. 8-9)	No menciona
un antígeno de VPH con al menos un 90% de similitud con cualquiera de las SEQ ID NO: 18–25	Antígeno derivado de VPH16-E7 (Resumen, Pág. 156, col. 2, lín. 4-7)	Antígeno derivado de VPH16-E6 con una secuencia LPQLCTELQTTIHDIILECVY CKQQLLRREVDFAF (Pag.43, fig. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición en solución salina (Pág. 156, col. 2, lín. 20-24) que comprende células dendríticas presentadoras de antígeno (células PBMC) modificadas o cargadas con la combinación de un antígeno derivado de VPH denominado VPH16-E7 o VPH16-E7⁴⁹⁻⁵⁷ (Pág. 156, col. 2, lín. 4-7) y un adjuvante CpG-ODN2006 (Pág. 156, col. 2, lín. 8-9).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que el antígeno de VPH presenta un 90% de similitud con las SEQ ID NO 18 a 25.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el antígeno con un 90% de similitud con las SEQ ID NO 18 a 25 muestre un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que las composiciones que usan diversos antígenos derivados de VPH16 como VPH16-E7 o VPH16-E7⁴⁹⁻⁵⁷ junto con un adjuvante como el CpG-ODN2006 (DC+E+O y DC+P+O) llevan a la obtención de respuesta inmune más robusta y marcada, y lo anterior ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 158. fig. 2, pág. 159. fig. 4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones de D1, que combinan antígenos derivados de VPH16 con un adjuvante como el CpG-ODN2006, para proporcionar una composición alternativa con un antígeno de VPH que presenta un 90% de similitud con las SEQ ID NO 18 a 25?

Sin embargo, el antígeno derivado de VPH16 con secuencia que presenta un 90% de similitud con la SEQ ID NO 18, ya está divulgado en D2 que se refiere a un antígeno derivado de VPH16-E6 cuya secuencia solo difiere en 2 aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 de la presente solicitud tal como se evidencia a continuación:

LPQLSTELQTTIHDIILECVYSKQQLLRREVDFAF – SEQ ID NO:18
LPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFAF – Secuencia antígeno derivado de VPH16-E6 (Pag.43, fig. 1)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un antígeno de VPH que presenta un 90% de similitud con la SEQ ID NO 18 ya divulgado en D2 en la composición que comprende células dendríticas modificadas con la combinación de un antígeno derivado de VPH y un adjuvante CpG-ODN2006 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

Adicionalmente, D1 menciona que dichas células dedríticas modificadas se obtienen al incubar la célula con el antígeno de VPH y el CpG ODN durante un tiempo de 2 días, el cual es suficiente para permitir que el antígeno de VPH y el CpG ODN ingresen en la célula (Pág. 156, col. 2, lín. 4-10), por otro lado, D1 divulga que las cantidades de antígeno derivado de VPH usado en la composición y de adjuvante CpG-ODN2006 es de 10ug/mL para cada uno (Pág. 156, col. 2, lín. 4-8) y que a estas concentraciones generan un aumento en la respuesta inmune que se evidencia por el aumento de los niveles de IL-2 (Pág. 158. Fig. 2), el aumento de la citotoxicidad de células cancerígenas por acción de linfocitos T (Pág. 159. Fig. 4) y una regresión del tamaño de tumores.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 26, 54 a 79, 81 y 82 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

11. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Wang HL., et al. 2014 (Arch Gynecol Obstet)	1 a 26, 54 a 79, 81 y 82	Nivel inventivo
D2	Verma RR., et al. 2013 (Protein Expr Purif)	1 a 26, 54 a 79, 81 y 82	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.

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° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012583		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/021703		11 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
12 de marzo de 2018				X					
Solicitante									
SQZ BIOTECHNOLOGIES COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	88 a 91	Art. 15	80	Art. 20	83 a 85, 92 a 98	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			x

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 26, 54 a 79, 81 y 82
Palabras clave utilizadas	HPV-associated disease modified immune cells HPV antigen CpG ODN olydeoxynucloetide djuvant Dendritic cells
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/12, C07K 14/025, A61P 31/20
	CPC:

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	Wang HL., et al. (2014)	03-08-2014	1 a 26, 54 a 79, 81 y 82	Pág. 156, col. 2, lín. 4-7, pág. 156, col. 2, lín. 8-9, pág. 158. fig. 2, pág. 159. fig. 4.	Y
	Verma RR., et al. (2013)	06-09-2013	1 a 26, 54 a 79, 81 y 82	Pag.43, fig. 1	Y
EPO	WO2016/070136	06-05-2016	-	-	A
	WO2007095320	23-08-2007	-	-	A
	WO2017/041050	09-03-2017	-	-	A
	WO2013/059343	25-04-2013	-	-	A
USPTO	WO2018/106849	14-06-2018	-	-	A
LENS	WO2009/128952	22-10-2009	-	-	A
	WO2016/198531	09-06-2016	-	-	A
	US2010/0196353	05-08-2010	-	-	A
	US2010/0061957	11-03-2010	-	-	A
	US2003/0050469	13-03-2003	-	-	A
	US2007/0072266	29-03-2007	-	-	A
	US2012/0237535	20-09-2012	-	-	A
NCBI	Kim TG et al . (2004)	17-02-2004	-	-	A



Oficio N° 19592 de 30 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Wang HL, Xu H, Lu WH, Zhu L, Yu YH, Hong FZ. In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jan;289(1):155-62. doi: 10.1007/s00404-013-2938-1. Kim TG, Kim CH, Won EH, Bae SM, Ahn WS, Park JB, Sin JI. CpG-ODN-stimulated dendritic cells act as a potent adjuvant for E7 protein delivery to induce antigen-specific antitumour immunity in a HPV 16 E7-associated animal tumour model. Immunology. 2004 May;112(1):117-25. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01851.x. Verma RR, Sriraman R, Rana SK, Ponnanna NM, Rajendar B, Ghantasala P, Rajendra L, Matur RV, Srinivasan VA. E6 protein of human papillomavirus 16 (HPV16) expressed in Escherichia coli sans a stretch of hydrophobic amino acids, enables purification of GST-ΔE6 in the soluble form and retains the binding ability to p53. Protein Expr Purif. 2013 Nov;92(1):41-7. doi: 10.1016/j.pep.2013.08.010.
(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: (10-11-2022)	

