

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

Señores
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN TERAPÉUTICAS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/058250
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de septiembre de 2020.
PRIORIDAD: EP 19196045.9 6 de septiembre 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 3 de marzo de 2022 bajo el número NC2022/0002551, 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 un agente terapéutico que se pueda utilizar para reducir la lesión y la inflamación del tejido para tratar lesiones orgánicas inflamatorias agudas (AOI), y que tenga propiedades de fabricación deseables.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proteínas de fusión terapéuticas recombinantes basadas en la estructura de las proteínas puente de origen natural (por ejemplo, MFG-E8). Las proteínas de fusión de la presente divulgación comprenden un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y un dominio de solubilización.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado número NC2022/0002551 el 3 de marzo de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UN DOMINIO DE UNIÓN A INTEGRINA Y A FOSFATIDILSERINA, Y COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN".

4.2. 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 y carece de sustento, porque no define la proteína de fusión mediante sus características técnicas esenciales completas, por el contrario, tan solo define los dominios que la conforman haciendo referencia a características netamente funcionales. Se sugiere definir la proteína de fusión por sus características técnicas estructurales, tales como, las secuencias SEQ ID NO: que comprenden los dominios de unión a integrina, a fosfatidilserina (PS) y de solubilización.

Igualmente, la reivindicación 1 no está sustentada, porque no se evidencia la obtención de proteínas de fusión que comprendan cualquier dominio de unión a integrina, a fosfatidilserina, ni cualquier dominio de solubilización. También se le sugiere eliminar la expresión "terapéutica" del preámbulo de la reivindicación, de modo que se evite la asociación de la invención con un método terapéutico.

La reivindicación 5 no es clara y no se encuentra sustentada, porque menciona un "ligador", pero no lo define por su estructura y la solicitud no ha explorado todos los ligadores comprendidos en el alcance de la reivindicación. Se sugiere definir el ligador por su SEQ ID NO, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 6 no es clara, porque la expresión "variante funcional" no permite establecer con certeza la estructura a la que se refiere. Se sugiere definir las variantes teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 7 a 14 no son claras y carecen de sustento, porque no se evidencia la obtención de variantes de las SEQ ID NO: 2 a 4, 42, 44, 47, 48, 76 a 78, 80 y 82 que justifiquen reclamar el porcentaje de identidad "al menos un 90%". Se sugiere en su lugar, definir la secuencia SEQ ID NO específica o las modificaciones respecto de una secuencia de referencia, según lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 7 y 9 no son claras, porque no caracterizan la proteína de fusión por definir individualmente la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: que corresponde al dominio de unión a PS, ya que puede ser la SEQ ID NO: 3 o 76, o secuencias al menos 90% idénticas, lo que permite inferir como mínimo que son dos proteínas de fusión diferentes; (i) proteína de fusión con dominio de unión a integrina SEQ ID NO: 2 y dominio de unión a PS SEQ ID NO: 3 y (ii) proteína de fusión con dominio de unión a integrina SEQ ID NO: 2 y dominio de unión a PS SEQ ID NO: 76. Se sugiere definir la proteína por

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

la combinación inequívoca del par de las secuencias SEQ ID NO: que corresponden al dominio de unión a integrina y al dominio de unión a PS.

La reivindicación 12 no es clara, porque caracteriza la proteína de fusión porque tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y conforme al listado de secuencias aportado con la solicitud esta corresponde a una secuencia de nucleótidos. Se sugiere hacer las correcciones correspondientes.

La reivindicación 17 no es clara, porque caracteriza la célula huésped recombinante porque contiene uno o más vectores de clonación, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, así mismo, se le indica al solicitante que las células embrionarias o vegetales no se consideran patentables, por lo que, se le sugiere definir la célula huésped en términos de una línea celular específica. Adicionalmente la expresión “*opcionalmente señales de expresión*” es imprecisa y confusa. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no divulga de manera suficiente la composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión y el portador farmacéuticamente aceptable, reclamado en la reivindicación 18, puesto que, no se especifica la naturaleza y concentraciones de este. Además, no se describe de forma suficientemente clara y completa una proteína de fusión que comprenda cualquier dominio de unión a integrina, cualquier dominio de unión a fosfatidilserina y cualquier dominio de solubilización, por lo que la persona normalmente versada en la materia requeriría de experimentación adicional para identificar dominios de unión de utilidad para diseñar una proteína de fusión como la reclamada.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de septiembre de 2019 para las reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 18, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad que divulga las secuencias SEQ ID NO: 1 a 74 y el 4 de septiembre de 2020, para las reivindicaciones 7 a 9, 13 y 14 que corresponde a la fecha de presentación internacional, porque las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 76, 78 del dominio de unión a PS, SEQ ID NO: 77 del dominio de unión a integrina y las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 80 y 82 correspondientes a una proteína de fusión, no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica la prioridad.

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

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013/049200	“Methods of treating periodontal inflammation and periodontal bone loss”	4 de abril de 2013
D2	US2004/0197314	“Methods and compounds for the targeting of protein to exosomes”	7 de octubre de 2004

D1¹ divulga composiciones que comprenden una proteína de fusión tipo Del-1 (EDIL3), glicoproteína expresada en células endoteliales, que comprende dominios de unión a integrina y a fosfatidilserina interconectados, útil en el tratamiento de la inflamación periodontal, la pérdida ósea y/o la periodontitis (Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091], Reiv. 1, Reiv. 17).

D2² divulga composiciones y métodos para expresar selectivamente proteínas de fusión, tipo polipéptido en una vesícula de membrana, polipéptido fusionado a un polipéptido de direccionamiento, seleccionándose dicho polipéptido de direccionamiento entre (i) Lactadherina o una porción de esta que comprende un dominio C1 y/o C2 funcional y (ii) polipéptidos de direccionamiento (Resumen, Reivs. 77 y 82).

6. 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.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002551 del 3 de marzo de 2022) se refiere a: “Una proteína de fusión terapéutica que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una proteína de fusión terapéutica que comprende	Una proteína de fusión Del-1 que comprende (Pág. 3, Párr. [0014])
un dominio de unión a integrina,	La proteína Del-1 que tiene unión a integrina y a fosfatidilserina ³ Unión a integrina (Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091]) Y un fragmento Fc de IgG; Del-1-Fc
un dominio de unión a fosfatidilserina (PS).	
y un dominio de solubilización, donde el dominio de solubilización se inserta entre el dominio de unión a integrina y el dominio de unión a PS	Los aminoácidos que conectan dichos dominios se consideran el dominio de solubilización (Pág. 28, Párr. [0096])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

1 <https://patents.google.com/patent/WO2013049200A1/en?q=WO+2013%2f049200+>
2 https://patents.google.com/patent/US20040197314A1/en?q=US_20040197314
3 NC2022/0002545 descripción, Tabla 3.

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

Adicionalmente, D1 menciona que la proteína de fusión Del-1 puede asociarse con la superficie de la célula endotelial mediante la unión a proteoglicanos de superficie o a la integrina $\alpha\beta3$ a través de un motivo Arg-Gly-Asp (RGD), además la proteína de fusión Del-1 es útil en el tratamiento de la inflamación periodontal, la pérdida ósea y/o la periodontitis (Pág. 14, Párr. [0050]). También describe que el polipéptido Del-1 es expresado por una célula que puede ser transfectada con un vector que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido Del-1, así mismo la célula que puede administrarse a un sujeto (Pág. 4, Párr. [0016]).

D1 divulga una composición que comprende la proteína de fusión Del-1, con un vehículo apropiado para su administración a la cavidad oral de un sujeto (Reiv. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 y 15 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 7 (NC2022/0002551 del 3 de marzo de 2022) se refiere a: “La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
La proteína de fusión que comprende un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y un dominio de solubilización, donde el dominio de solubilización se inserta entre el dominio de unión a integrina y el dominio de unión a PS	Una proteína de fusión Del-1 que comprende (Pág. 3, Párr. [0014]) La proteína Del-1 que tiene unión a integrina y a fosfatidilserina Unión a integrina (Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091]) Y un fragmento Fc de IgG; Del-1-Fc. Los aminoácidos que conectan dichos dominios se consideran el dominio de solubilización (Pág. 28, Párr. [0096])	polipéptido de fusión que comprende un polipéptido dirigido seleccionado entre Melan/MART1, CD40L y CD81 (Pág. 5, Párr. [0095], Reiv. 71)
el dominio de unión a la integrina tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 , o al menos un 90% de identidad de secuencia con la misma,	No menciona	secuencia de aminoácidos de la lactadherina humana se representa en la SEQ ID NO: 7 (forma larga) y SEQ ID NO: 8 (forma corta), que comprende un dominio C1 o C2 funcional. (Pág. 3, Párr. [0060], Reiv. 61)
y el dominio de unión a PS tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 , o al menos 90% de identidad de secuencia con la misma, o tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 ,	No Menciona	polipéptido seleccionado de SEQ ID NO: 22-27 (Pág. 15, Párr. [0263], Reiv. 79)



Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

o al menos 90% de identidad de secuencia con la misma.		
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que divulga una proteína de fusión Del-1 – Fc que contiene un motivo RGD que es fundamental para la unión a la integrina $\alpha\beta3$ (Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y la proteína de fusión Del-1 divulgada en D1, consiste en las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2 (dominio de unión a integrina) y SEQ ID NO: 3 o 76 (dominio de unión a fosfatidilserina PS).

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3 o 76, o secuencias al menos 90% idénticas, proporcione una proteína de fusión que se une a integrina y fosfatidilserina con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una proteína de fusión Del-1 que puede asociarse con la superficie de la célula endotelial mediante la unión a proteoglicanos de superficie o a la integrina $\alpha\beta3$, y es útil en el tratamiento de la inflamación periodontal, la pérdida ósea y/o la periodontitis, ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 14, Párr. [0050]). Adicionalmente, no hay evidencia de un efecto asociado a proteínas de fusión que comprendan secuencias 90% idénticas a las reclamadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión DeL-1 – Fc conocida en D1 con el fin de proporcionar otra proteína de fusión alternativa?

Sin embargo, polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos que son 100% idénticas a las secuencias de la solicitud SEQ ID NO: 2, 3 (alineamientos 1 y 2) y 99,69% idéntica a la SEQ ID NO: 76, (ver alineamiento 3), ya están divulgados en D2 que se refiere a un polipéptido de direccionamiento entre (i) lactadherina o una porción de esta, que comprende un dominio C1 y/o C2 funcional y (ii) polipéptidos de direccionamiento (Reivs. 77 y 82). Así mismo, se ha demostrado polipéptidos como la lactadherina que comprende un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), en su extremo N-terminal que contiene el motivo de secuencia Arginina-Glicina-Ácido aspártico (RGD) que se encuentra en los ligandos de integrina, además, el dominio C1/C2 de la lactadherina se une preferentemente a superficies que contienen fosfatidilserina (Pág.3, Párr. [0051]).



Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545



Alineamiento 1. Entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 8 divulgada en D2.



Alineamiento 2. Entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3 y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 divulgada en D2.

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545



Alineamiento 3. Entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 76 y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 divulgada en D2.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las secuencias SEQ ID NO: 2, 3 y 76 de unión a fosfatidilserina del D2 en la proteína de fusión Del-1-Fc de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 8 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo a la proteína de fusión de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013/049200	1 a 6 y 15 a 18	Novedad
		7 a 14	Nivel inventivo
D2	US2004/0197314	7 a 14	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

Oficio N° **15920** de **6 de septiembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002545		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/058250		04/09/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/09/2019				X					
04/09/2020							X		
Solicitante									
NOVARTIS 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 18
Palabras clave utilizadas	Fusion protein, integrin domain, phosphatidylserine domain, solubilization domain, αvβ3, αvβ5, α8β1, motiv RGD, AIO
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/17, A61P 29/00

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	-	-	-	-	-
ISA EPO USPTO	WO2013/049200	04/04/2013	1 a 8 y 15 a 18	Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091], Reiv. 1, Reiv. 17, Pág. 3, Párr. [0014], Pág. 14, Párr. [0050], Pág. 26, Párr. [0091], Pág. 28, Párr. [0096], Pág. 4, Párr. [0016], Reiv. 18	X
			7 a 14		Y
	Kourtzelis, et al., Nature immunology	19/11/2018	-	-	A
	Shin, et al., Science translational medicine	30/09/2015	-	-	A
	Eskan, et al., Nature immunology	25/03/2012	-	-	A
	Kajikawa, et al., Journal of clinical periodontology	12/04/2017	-	-	A
	Abe, et al., Journal of immunology Baltimore, Md 1950	01/08/2014	-	-	A
	WO2015/17512	19/11/2015	-	-	A
Lens	US2004/0197314	07/10/2004	7 a 14 SEQ ID NO: 2 SEQ ID NO: 3 SEQ ID NO: 76	Resumen, Reivs. 77 y 82, Pág. 5, Párr. [0095], Reiv. 71, Pág. 3, Párr. [0060], Reiv. 61, Pág. 15, Párr. [0263], Reiv. 79, Pág.3, Párr. [0051]	Y

Oficio N° 15920 de 6 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002545

	WO2004/023973	25/03/2004	-	-	A
	US2016/0207979	21/07/2016	-	-	A
	US2003/002222	30/01/2003	-	-	A
Patbase	US2018/126003	10/05/2018	-	-	A
	US2019/218298	18/07/2019	-	-	A
	US2008/286269	20/11/2008	-	-	A
	US6531580	11/03/2003	-	-	A
Orbit	US8956616	17/02/2015	-	-	A
	US6818418	16/11/2004	-	-	A
STNext	WO2018/064076	05/04/2018	-	-	A
	WO2019/067328	04/04/2019	-	-	A
Googlepatent	US2016/0311886	27/10/2016	-	-	A
(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.		Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., Grosser, D., Kajikawa, T., Wang, B., ... & Chavakis, T. (2019). DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. <i>Nature immunology</i> , 20(1), 40-49. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1			
		Shin, J., Maekawa, T., Abe, T., Hajishengallis, E., Hosur, K., Pyaram, K., Mitroulis, I., Chavakis, T., & Hajishengallis, G. (2015). DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates. <i>Science translational medicine</i> , 7(307), 307ra155. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5380			
		Eskan, M. A., Jotwani, R., Abe, T., Chmelar, J., Lim, J. H., Liang, S., Ciero, P. A., Krauss, J. L., Li, F., Rauner, M., Hofbauer, L. C., Choi, E. Y., Chung, K. J., Hashim, A., Curtis, M. A., Chavakis, T., & Hajishengallis, G. (2012). The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. <i>Nature immunology</i> ,13(5), 465–473. https://doi.org/10.1038/ni.2260			
		Kajikawa, T., Meshikhes, F., Maekawa, T., Hajishengallis, E., Hosur, K. B., Abe, T., Moss, K., Chavakis, T., & Hajishengallis, G. (2017). Milk fat globule epidermal growth factor 8 inhibits periodontitis in non-human primates and its gingival crevicular fluid levels can differentiate periodontal health from disease in humans. <i>Journal of clinical periodontology</i> , 44(5), 472–483. https://doi.org/10.1111/jcpe.12707			
		Abe, T., Shin, J., Hosur, K., Udey, M. C., Chavakis, T., & Hajishengallis, G. (2014). Regulation of osteoclast homeostasis and inflammatory bone loss by MFG-E8. <i>Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)</i> ,193(3), 1383–1391. Recuperado desde: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400970			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (29/08/2024)					