

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

Señores
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN TERAPÉUTICAS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/058251
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de septiembre de 2020.
PRIORIDAD: EP 19196045.9 06 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. 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), 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) sin las propiedades indeseables. Las proteínas de fusión de la presente divulgación comprenden un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a PS y un dominio de solubilización.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado número NC2022/0002567 el 03 de marzo de 2022.

3. 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 la reivindicación 21 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método de tratamiento, donde la proteína de fusión se administra en combinación de otro agente terapéutico, como un inmunosupresor inmunomodulador entre otros.

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

4. 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 19 y 20 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de la proteína de fusión, en el tratamiento o prevención de un trastorno o lesión inflamatoria en un individuo como; lesión renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión hepática aguda, sepsis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, quemaduras, lesión traumática y lesiones inflamatorias y de órganos resultantes de isquemia/reperfusión.

Así como al tratamiento, prevención o mejora de la inhibición o ralentización de la coagulación sanguínea, tratamiento del microbioma, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), captación de ácidos grasos y/o disminución de la motilidad gástrica, trastornos dependientes de micro trombos, aterosclerosis, remodelación cardíaca, fibrosis tisular, daño hepático agudo, enfermedades hepáticas crónicas, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedades vasculares, trastornos vasculares relacionados con la edad, enfermedades intestinales, sepsis, trastornos óseos, cáncer, talasemia, pancreatitis, hepatitis, endocarditis, neumonía, lesión pulmonar aguda, osteoartritis, periodontitis, inflamación inducida por traumatismo tisular, colitis, diabetes, shock hemorrágico, rechazo de trasplante, daño inducido por radiación, esplenomegalia, AKI inducida por sepsis o insuficiencia multiorgánica, quemaduras agudas, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y niños, cicatrización de heridas, reparación de tendones y enfermedades neurológicas.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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: "PROTEÍNA DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN DOMINIO DE UNIÓN A INTEGRINA Y UN DOMINIO TRUNCADO DE UNIÓN A FOSFATIDILSERINA, Y COMPOSICIONES QUE LA COMPRENDEN".

5.2. 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,

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

La reivindicación 1 no es clara, porque define la proteína de fusión con una indicación al uso “*para potenciar eferocitosis*”, 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 y a fosfatidilserina (PS) así como el dominio de solubilización. También se le invita a eliminar la referencia “*terapéutica*” del preámbulo de la reivindicación, de modo que se evite la asociación de la invención con un método terapéutico.

La reivindicación 2 no es clara y suficiente, porque define la característica de la proteína de fusión como una variante truncada del motivo de unión a PS haciendo referencia a la tabla 2, por lo cual, se sugiere es que la información necesaria de dicha tabla se incluya en el texto o en el contenido de la reivindicación.

La reivindicación 8 no es clara y concisa, porque reclama materia que esta reivindicada en la reivindicación independiente 1. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras, porque se caracteriza la proteína de fusión en función del antígeno al cual se une, mas no por las secuencias específicas de esta región, se sugiere definir las secuencias SEQ ID NO: correspondientes.

La reivindicación 13 no es concisa 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 14 no es clara y carece de sustento, porque no se evidencia la obtención de variantes de la SEQ ID NO: 2 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.

La reivindicación 15 no es clara, porque comprende la expresión “*terapéutica*” del preámbulo de la reivindicación, se le sugiere eliminarlo de modo que se evite la asociación de la invención con un método terapéutico.

La reivindicación 16 no es clara, porque es dependiente de la siguiente reivindicación 17. Se le sugiere corregir la dependencia u orden de estas.

La reivindicación 17 no es clara, porque reclama que el dominio de solubilización de la proteína de fusión puede ser HSA, HSA D3 o Fc-IgG, lo cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 15, 17 y 18 no son claras, 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.

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

5.3. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser numerados individual y consecutivamente y que deben contener números de referencia para designar cada uno de los elementos, detalles de la invención.

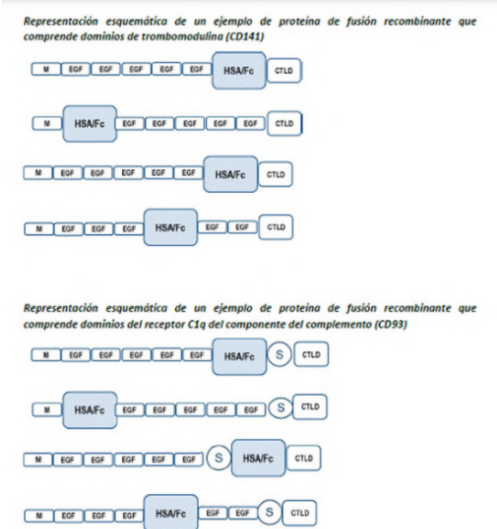


ILUSTRACIÓN 1. Figura allegada con la solicitud, sin rotulo de identificación.

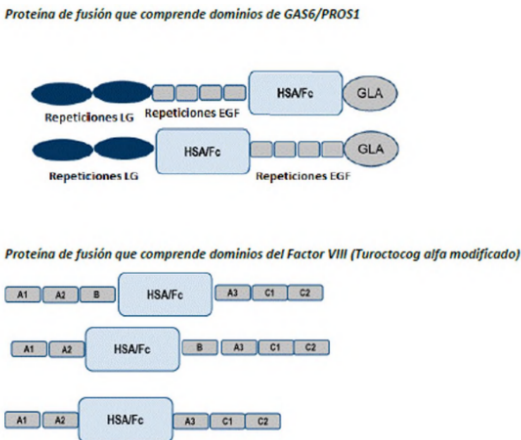


ILUSTRACIÓN 2. Figura allegada con la solicitud, sin rotulo de identificación.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de marzo de 2019, que corresponde a la “echa 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	Fecha de presentación nacional
D1	NC2022/0002545	“PROTEÍNAS DE FUSIÓN TERAPÉUTICAS”	-	03 de marzo de 2022

D1¹ divulga proteínas de fusión terapéuticas recombinantes basadas en la estructura de las proteínas puente de origen natural (por ejemplo, MFG–E8). Las proteínas de fusión

¹ <https://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=638640162511254652>

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

de la presente divulgación comprenden un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y un dominio de solubilización, para su uso como medicamento o herramienta de investigación en la prevención o el tratamiento de trastornos 10 inflamatorios agudos o crónicos y microvasculares y de órganos impulsados por el sistema inmunitario. (Resumen, Pág. 5, Lins. 23 a 31).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2022/0002545, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga proteínas de fusión terapéuticas recombinantes basadas en la estructura de las proteínas puente de origen natural (por ejemplo, MFG–E8) con las mismas características, que se definen en las reivindicaciones 1 a 18 y su fecha de presentación, 03 de marzo de 2022, es anterior a la fecha de presentación nacional de la solicitud bajo análisis, , 03 de marzo de 2022. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 958 del 08 de abril de 2022.

7. 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.

7.1. 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 (NC2022/0002567 del 03 de marzo de 2022) se refiere a: *“Una proteína de fusión terapéutica para mejorar la eferocitosis que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una proteína de fusión terapéutica para mejorar la eferocitosis que comprende	Una proteína de fusión terapéutica para potenciar la eferocitosis que comprende (Pág. 115, Lin. 14)
un dominio de unión a integrina,	un dominio de unión a integrina (Pág. 115, Lin. 15)
un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y	un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) (Pág. 115, Lin. 15)
un dominio de solubilización, en donde el dominio de solubilización se inserta entre el dominio de unión a integrina y el dominio de unión a PS, y	y un dominio de solubilización. (Pág. 115, Lins. 15 a 16) el dominio de solubilización de la proteína de fusión terapéutica se une directamente al dominio de unión a integrina y/o se une al dominio de unión a PS, es decir, se inserta entre dichos dominios. (Pág. 6, Lins. 22 a 24)



Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

en donde el dominio de unión a PS es una variante truncada.	el dominio de unión a PS comprende dos subdominios C1–C2 de discoidina, por ejemplo, el dominio de unión a PS de MFG–E8 humano tiene una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3 o variantes truncadas de los mismos (Pág. 7, Lins. 17 a 21)
---	--

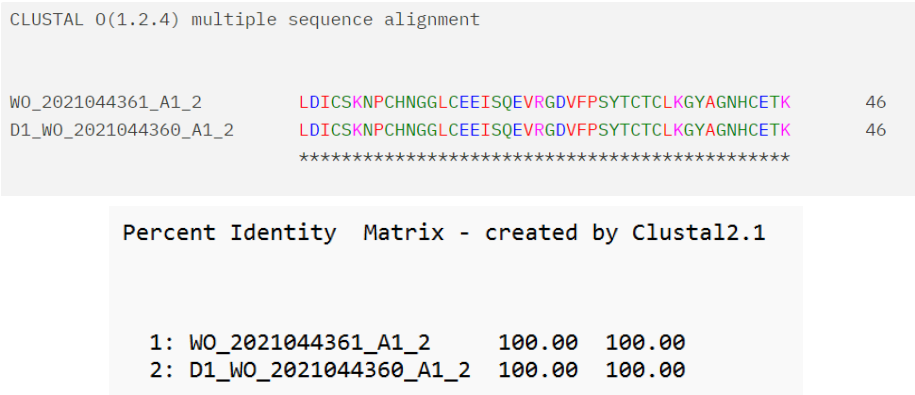
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona modalidades, la proteína de fusión terapéutica que comprende el C–terminal de un dominio de unión a integrina unido al N–terminal de un dominio de solubilización. En la modalidad donde la estructura general de la proteína es EGF–HSA–C1–C2 en donde EGF representa la unión a integrina, dominio similar a EGF de MFG–E8, EDIL3 u otras proteínas que comprenden un dominio de unión a integrina como se enumera en la Tabla 1, y el C–terminal del dominio de solubilización unido a un dominio de unión a PS. (Pág. 6, Lins 30 a 36), y C1–C2 representa el dominio de unión a PS que se encuentra en MFG–E8, EDIL3 u otras proteínas que comprenden un dominio de unión a PS de proteínas endógenas (Tabla 2).

Así mismo, enseña modalidades, done el dominio de unión a PS comprende dos subdominios C1–C2 de discoidina, por ejemplo, el dominio de unión a PS de MFG–E8 humano tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 3 o un aminoácido de al menos 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con los 20 mismos, o variantes truncadas de los mismos (Pág. 7, Lins. 17 a 21). Describe una proteína de fusión en donde el dominio de unión a integrina se une a una o más integrinas como $\alpha\beta3$ y/o $\alpha\beta5$ y/o $\alpha8\beta1$ (Pág. 115, Lins. 24 a 27) que también puede comprender un motivo de arginina–glicina–ácido aspártico – RGD (Pág. 115, Lins. 28 a 29).

D1 también divulga modalidades de la proteína de fusión en donde el dominio de solubilización está unido indirectamente al dominio de unión a integrina y/o al dominio de unión a PS mediante un ligador (Pág. 115, Lins 33 a 35), y en donde el dominio de solubilización se une directamente al dominio de unión a integrina, al dominio de unión a PS o a ambos dominios (Pág. 115, Lins 30 a 32).

Por último, se encuentra que la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 de la solicitud en estudio es 100% idéntica a la secuencia SEQ ID NO: 2 divulgada en D1, ver alineamiento 1.



Alineamiento 1. Entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 de la solicitud y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 de D1, solicitud en trámite NC2022/0002545.

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

Por consiguiente, las reivindicaciones dependientes 2 a 7 y 9 a 14 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

En el mismo sentido, se le indica al solicitante que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para la reivindicación independiente 8, puesto que dicha reivindicación también se refiere a una proteína de fusión para potenciar la eferocitosis que comprende un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y un dominio de solubilización. En consecuencia, la reivindicación 8 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 115, Lins. 15 -16, Pág. 7, Lins. 17 a 21, Pág. 6, Lins 30 a 36, Tablas 1 y 2, Pág. 7, Lins. 17 a 21, Pág. 115, Lins. 24 a 27, Pág. 115, Lins. 28 a 29).

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 15 (NC2022/0002567 del 03 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 el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una proteína de fusión terapéutica que comprende	Una proteína de fusión terapéutica que comprende (Pág. 117, Lin. 14)
un dominio de solubilización y	un dominio de solubilización (Pág. 117, Lins. 14 a 15)
MFG–E8, en donde MFG–E8 comprende desde el N–terminal al C–terminal: un dominio similar a EGF, un dominio C1 o un dominio C2, y	en donde MFG–E8 comprende desde el N–terminal al C–terminal: un dominio similar a EGF, un dominio C1 y un dominio C2, y (Pág. 117, Lins. 9 a 10)
comprende una secuencia de MFG–E8 humana de tipo salvaje (SEQ ID NO: 1) o una variante funcional de la misma	comprende una secuencia de MFG–E8 humana de tipo salvaje (SEQ ID NO: 1), o su variante funcional (Pág. 117, Lins. 10 a 12)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 15 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona una modalidad de la proteína de fusión, en donde el dominio de solubilización se inserta entre el dominio similar a EGF y el dominio C1 (Pág. 117, Lins. 13 a 14) y en donde el dominio de solubilización es HSA, HSA D3 o Fc–IgG, o su variante funcional (Pág. 117, Lins 15 a 16). Cabe resaltar que la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 de la solitud es 100% idéntica a SEQ ID NO: 1 de D1, como se observa en el alineamiento 2.



Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567



Alineamiento 2. Entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 de D1, solicitud en trámite NC2022/0002545.

Por lo demás, las reivindicaciones dependientes 16 a 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2022/0002545	1 a 18	Novedad

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

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

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° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002567		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/058251		04/09/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/09/2019				X					
Solicitante									
NOVARTIS AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	19 y 20	Art. 15	-	Art. 20	21	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18
Palabras clave utilizadas	Fusion protein, MFG-E8, EDIL3, integrin domain, phosphatidylserine domain, solubilization domain, αvβ3, αvβ5, α8β1, motiv RGD, domain EGF, domain, C1 o C2, HAS, HAS D3 o Fc-IgG
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	NC2022/0002545	03/03/2022	Reiv. 1 a 18 SEQ ID NO: 1 SEQ ID NO: 2	Resumen, Pág. 5, Lins. 23 a 31, Pág. 115, Lin. 14, Pág. 115, Lin. 15, Pág. 115, Lins. 15 a 16, Pág. 6, Lins. 22 a 24, Pág. 7, Lins. 17 a 21, Pág. 6, Lins 30 a 36, Tabla 1 y 2, Pág. 7, Lins. 17 a 21, Pág. 115, Lins. 24 a 27, Pág. 115, Lins 33 a 35, Pág. 115, Lins 30 a 32, Pág. 117, Lin. 14, Pág. 117, Lins. 14 a 15, Pág. 117, Lins. 9 a 10, Pág. 117, Lins. 10 a 12, Pág. 117, Lins. 13 a 14, Pág. 117, Lins 15 a 16	X
ISA EPO USPTO	Kourtzelis, et al., <i>Nature immunology</i>	19/11/2018	-	-	A
	Shin, et al., <i>Science translational medicine</i>	30/09/2015	-	-	A
	Eskan, et al., <i>Nature immunology</i>	25/03/2012	-	-	A
	WO2013/049200	04/04/2013			A
	WO2015/17512	19/11/2015			A
Patbase	US2018/126003	10/05/2018	-	-	A
	US2019/218298	18/07/2019	-	-	A
	US2008/286269	20/11/2008	-	-	A
Orbit	US8956616	17/02/2015	-	-	A

Oficio N° 18550 de 15 de octubre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002567

	US6818418	16/11/2004	-	-	A
Lens	US2004/0197314	07/10/2004	-	-	A
	US2016/0207979	21/07/2016	-	-	A
	US2003/002222	30/01/2003	-	-	A
Googlepatent	US2016/0311886	27/10/2016	-	-	A
Orbit	US8956616	17/02/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. 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			
(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: (03/09/2024)					