

PATENTE DE INVENCION BIOTECNOLOGICA

Resolución: Artículo 35 la Ley N° 19.039.-

Solicitud de Patente 201502663	
Variantes de inhibidor tisular de metaloproteinasa tipo tres (TIMP-3) composiciones y métodos	
Inventor:	SUN, Jeonghoon; O'NEILL, Jason Charles; KETCHEM, Randal R.; HECHT, Randy Ira; BELOUSKI, Edward J.; MICHAELS, Mark Leo
Solicitante:	AMGEN INC
<p>Rechazo por ausencia de nivel inventivo</p> <p>TDPI revoca</p> <p>Reconoce ventajas técnicas</p> <p>Evaluación su aporte científico al estado del arte</p> <p>Análisis método problema solución</p>	

La solicitud de patente 201502663, titulada “Variantes del inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIMP-3); ácidos nucleicos; vectores de expresión; células huéspedes; métodos de producción; composiciones farmacéuticas; usos y métodos de tratamientos terapéuticos” es presentada con fecha 14 de septiembre de 2015.

De acuerdo con lo señalado en la memoria el problema a resolver es proveer una variante de TIM-3 con actividad MMP2 o MMP9 con propiedades mejoradas para ser utilizada en el tratamiento de enfermedades que necesiten regular la actividad de las proteínasa, la solución sería la variante de la SEQ ID NO 23, caracterizada por tener dos mutaciones respecto a la proteína silvestre , K45S y F57N.

Con fecha 16 de octubre de 2017 se emite el informe pericial del Sr. Mario Carrasco, quien es de opinión que la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo en virtud del documento D7 (US 2004 0248826 A1), el cual describe el uso del inhibidor de la metaloproteinasa 3 (TIMP-3) para tratar el cáncer.

Con fecha 25 de febrero del año 2021 en Instituto Nacional de Propiedad Industrial resuelve rechazar la solicitud señalando que la solución propuesta para resolver el problema técnico de proveer una variante de TIM-3 con actividad MMP2 o MMP9 independiente de heparina con propiedades mejoradas para ser utilizada en el tratamiento de enfermedades que necesiten regular la actividad de estas proteínasa, a través de la variante de la SEQ ID NO:2 la cual comprende las siguientes modificaciones K45S, F57N , no puede considerarse como que tiene nivel inventivo por las siguientes razones:

- a) La invención no demuestra la solución al problema propuesto, ya que la variante (K45S, F57N) de la SEQ ID NO: 2 no es evidentemente mejor en cuanto a su actividad MMP2 y MMP9. Si se observa la tabla N° 2 se desprende que la IC50 de TIM-3 silvestre con respecto a MMP2 y MMP9 es $0,6 \times 10^{-9}$ M y $1,0 \times 10^{-9}$ M, respectivamente. En cambio, la IC50 de la muteína (K45S, F57N) con respecto a MMP2 y MMP9 es $0,3 \times 10^{-9}$ M y $4,0 \times 10^{-9}$ M, respectivamente. Es decir, la muteína presenta una actividad mejorada en cuanto a su actividad MMP2 pero este efecto es solo leve.
- b) No se adiciona ninguna estadística que respalde que estas diferencias sean significativas, las evidencias experimentales expuestas no demuestran de modo alguno la actividad mejorada de la muteína analizada en el presente documento
- c) La IC50 de la muteína con respecto a MMP9 es evidentemente mayor con relación a TIM-3 silvestre, es decir la inhibe de forma menos eficiente.

Por lo tanto, para INAPI, la reivindicación 1, que define la estructura de la muteína, de forma que la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo descrito en el Artículo 35 de la Ley.

Con fecha 18 de marzo del año 2021 la solicitante presenta un recurso de apelación para ser conocido por el Tribunal de Propiedad Industrial. En el escrito de apelación, el solicitante acompaña un nuevo pliego de reivindicaciones, que fue debidamente reiterado en esta instancia, en el cual limita la solicitud a solo 7 cláusulas.

Señala, que se ha modificado el pliego para limitar y ser específicos en que se reivindica una muteína TIMP-3 con actividad MMP2, las modificaciones corresponden a limitaciones de la materia ya presentada. Señala que la invención tiene un efecto técnico asociado y que las mutaciones y su efecto técnico no son sugeridos ni enseñados en ningún documento del estado del arte, por lo que la presente solicitud no es obvia a la luz del estado de la técnica. Destaca, además, que ninguno de los documentos del arte previo enseña o sugiere la muteína tal como se define la reivindicación 1 del pliego acompañado, es decir con las mutaciones K45S y F57N en la SEC ID NO: 23; por lo que no hay pista alguna que llevara a un experto en la materia a cambiar la secuencia silvestre (SEC ID NO: 2) en las posiciones descritas para obtener la invención.

Finalmente, señala que ninguno de los documentos citados para el rechazo menciona que ciertas mutaciones pueden aumentar la expresión de una posible mutante de TIMP-3, menos aún que la expresión de TIMP-3 con las mutaciones K45S y F57N simultaneas tendría como efecto proveer una expresión 4 veces más efectiva que TIMP-3 silvestre.

Para el análisis en segunda instancia se el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado en la apelación y reiterado en segunda instancia con fecha 28 de abril de 2021.

1. Una muteína aislada del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-3 (TIMP-3), que tiene actividad inhibidora de MMP, donde dicha muteína demuestra actividad MMP2 con respecto a TIMP-3 silvestre, CARACTERIZADA porque dicha muteína consiste en el polipéptido establecido en la SEC ID NO: 23, que comprende las mutaciones K45S y F57N, comparado a TIMP-3 silvestre como en la SEC ID NO: 2.
2. Un ácido nucleico aislado, CARACTERIZADO porque codifica una muteína de TIMP-3 de conformidad con la reivindicación 1.

3. Un vector de expresión, CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 2.
4. Una célula huésped aislada, CARACTERIZADA porque es transformada o transfectada con el vector de expresión de conformidad con la reivindicación 3.
5. Un método para producir una muteína TIMP-3 recombinante, CARACTERIZADO porque comprende cultivar la célula huésped transformada o transfectada de conformidad con la reivindicación 4 bajo condiciones que promueven la expresión de la muteína de TIMP-3, y recuperar la muteína TIMP-3.
6. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende la muteína TIMP-3 de conformidad con la reivindicación 1 y un diluyente, excipiente o vehículo fisiológicamente aceptable.
7. Uso de la muteína TIMP-3 según la reivindicación 1 o la composición según la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de osteoartritis, artritis psoriásica, artritis enteropática, artritis reactiva, y artritis reumatoide.

En el Tribunal de Alzada luego de la vista de la causa por Resolución de fecha 12 de julio de 2022, se dictó una medida para mejor, para que el experto Sr. Pablo Cañón Amengual Ilustrara sobre los siguientes aspectos:

1. Ilustrar () sobre la invención que se busca proteger, considerando siempre el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado en esta instancia. Analizar si dicho pliego constituye una ampliación del contenido original y de los pliegos presentados con posterioridad, especialmente del analizado por el resolutor de primer grado y si éste se encuentra debidamente sustentado en la Memoria Descriptiva. Asimismo, referirse expresamente a las diferencias entre el pliego que sirve de fundamento a la resolución y el que se acompañó en esta instancia. Desde los antecedentes que existen en la Memoria Descriptiva, determinar cuál era el problema técnico que se buscaba resolver.
2. Ilustrar () sobre cuáles son las características especiales -en el evento de tenerlas- que posee la invención presentada a patentamiento respecto del estado del arte conocido, especialmente D7 y los demás antecedentes invocados en autos que sean relevantes.
3. Explicar qué son las metaloproteinasas y las muteínas y cuál es su rol en la solicitud de autos.
- 4.Cuál es la relación de las mutaciones K45S y F57N en la secuencia específica N° 23 divulgada en la presente solicitud con relación a lo existente en D7 y si hay evidencia respecto de una actividad mejorada derivada de las variaciones entre D7 y la solicitud de autos.
5. Finalmente, si teniendo presente la conclusión de los puntos anteriores y el análisis de lo divulgado en el arte previo, la solicitud de invención, a su juicio, posee nivel inventivo, explicando cómo y por qué llega a esa conclusión.

En su informe de fecha 21 de noviembre del año 2022 el Dr. Cañón Amengual, Bioquímico Perito en Biotecnología incorpora definiciones preliminares destinadas a aclarar la materia de la invención.

Respecto de la **matriz extracelular** ⁱ: “Lo que se observa como tejidos celulares (en los tejidos animales) no están formados únicamente por células, por el contrario, contienen una red notablemente compleja e intrincada de macromoléculas que constituyen la matriz extracelular (Figura 1). Esta matriz se compone de muchas proteínas y polisacáridos diferentes que se secretan localmente y se ensamblan en una malla organizada en estrecha asociación con las superficies de las células que las producen.

Las clases de macromoléculas que constituyen la matriz extracelular en los diferentes tejidos animales son muy similares, pero las variaciones en las cantidades relativas de estas diferentes clases de moléculas y en las formas en que se organizan dan lugar a una sorprendente diversidad de materiales. La matriz puede calcificarse para formar las estructuras rocosas de los huesos o los dientes, o puede formar la sustancia transparente de la córnea, o puede adoptar la organización en forma de cuerda que da a los tendones su enorme resistencia a la tracción. Forma la gelatina de las medusas. Al cubrir el cuerpo de un escarabajo o una langosta, forma un caparazón rígido. Además, la matriz extracelular es algo más que un andamio pasivo que proporciona soporte físico. Tiene un papel activo y complejo en la regulación del comportamiento de las células que la tocan, la habitan o se arrastran por sus mallas, influyendo en su supervivencia, desarrollo, migración, proliferación, forma y función”.

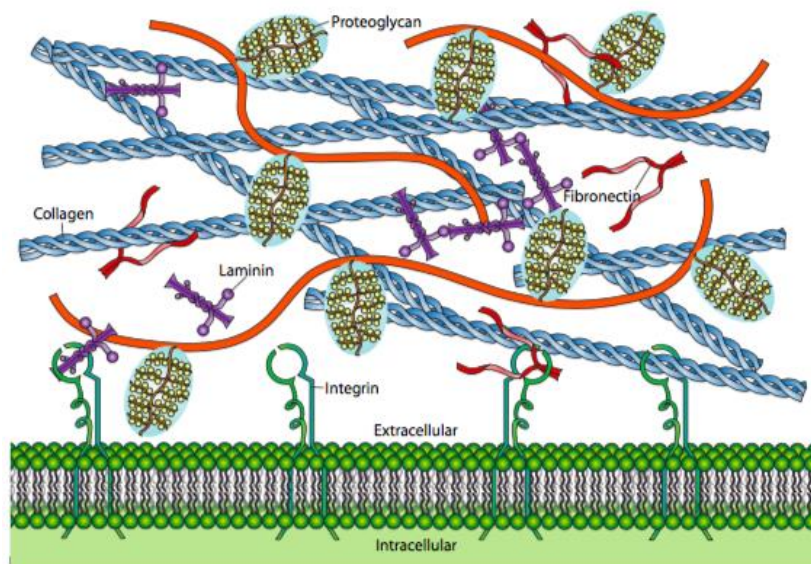


Figura 1: Estructura general de la matriz extracelular. En la parte inferior se observa la membrana plasmática, límite de toda célula, y por sobre ella el espacio extracelular, con todos los componentes que rellenan ese espacio y que se conoce como matriz extracelular.

Luego se refiere a la **metaloproteinasa de matriz (MMP)** ⁱⁱ, indicando que: “La capacidad de las células para degradar y destruir la matriz extracelular es tan importante como su capacidad para fabricarla y unirse a ella. La degradación rápida de la matriz es necesaria en procesos como la reparación de tejidos, e incluso en la matriz extracelular aparentemente estática de los animales adultos hay un recambio lento y continuo, con macromoléculas de la matriz que se degradan y resintetizan. Esto permite que el hueso, por ejemplo, se remodele para adaptarse a los cambios en las tensiones que sufre”.

“Desde el punto de vista de las células individuales, la capacidad de atravesar la matriz es crucial en dos sentidos: les permite dividirse mientras están incrustadas en la matriz y les permite desplazarse a través de ella. Las células de los tejidos conectivos suelen (necesitar poder estirarse) para dividirse. Si una célula carece de las enzimas necesarias para degradar la matriz que la rodea, se ve fuertemente inhibida para dividirse, además de verse obstaculizada para migrar”.

“La degradación localizada de los componentes de la matriz también es necesaria cuando las células tienen que escapar del confinamiento de una lámina basal. Es necesaria durante el crecimiento normal de las estructuras epiteliales ramificadas, como las glándulas, por ejemplo, para permitir que la población de células epiteliales aumente, y también es necesaria cuando los glóbulos blancos migran a través de la lámina basal de un vaso sanguíneo hacia los tejidos en respuesta a una infección o lesión. La degradación de la matriz es importante tanto para la diseminación de las células cancerosas por el organismo como para su capacidad de proliferación en los tejidos que invaden”.

“En general, los componentes de la matriz son degradados por enzimas proteolíticas extracelulares (proteasas) que actúan cerca de las células que las producen. Muchas de estas proteasas pertenecen a una de dos clases generales. El grupo más grande, con unos 50 miembros en los vertebrados, es el de las **metaloproteinasas de la matriz (MMP)**, que dependen de la unión de Ca^{2+} o Zn^{2+} para su actividad. El segundo grupo es el de las serinas proteasas, que tienen una serina (un aminoácido) altamente reactivo en su sitio activo. Juntas, las metaloproteinasas y las serinas proteasas cooperan para degradar las proteínas de la matriz, como el colágeno, la laminina y la fibronectina. Algunas metaloproteinasas, como las colagenasas, son muy específicas y escinden proteínas concretas en un número reducido de sitios. De este modo, la integridad estructural de la matriz se mantiene en gran medida, mientras que la cantidad limitada de proteólisis que se produce es suficiente para la migración celular. Otras metaloproteinasas pueden ser menos específicas, pero, al estar ancladas a la membrana plasmática, pueden actuar justo donde se necesitan; es este tipo de metaloproteinasas de la matriz el que resulta crucial para la capacidad de división de una célula cuando está incrustada en la matriz”.

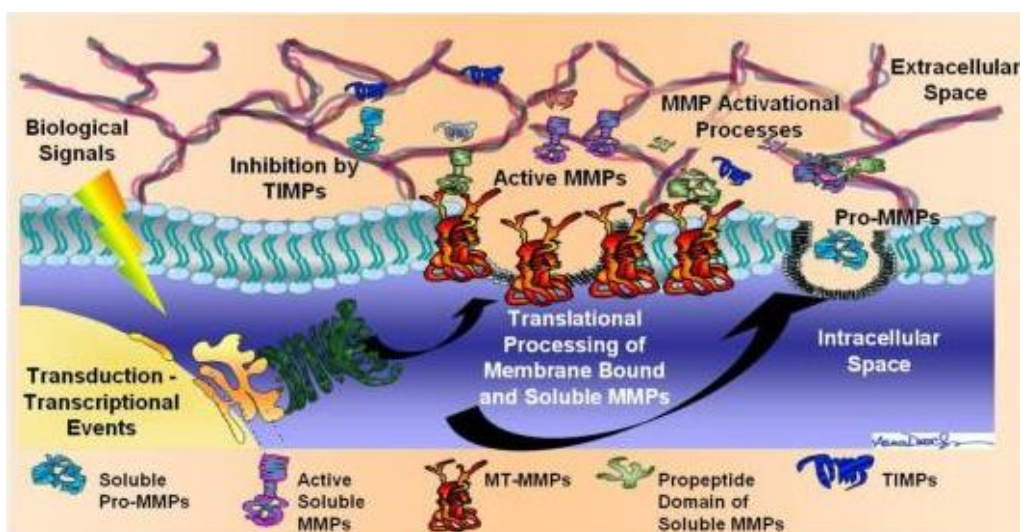


Figura 2: Mecanismo de acción de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) en el espacio extracelular. Algunas de estas proteasas actúan ancladas a la membrana plasmática (proteínas rojas), y otras actúan en forma soluble (proteínas moradas), para lo cual, primero, deben ser activadas, liberando un dominio residual (verde). Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs), que regulan su actividad, se explican en la próxima sección.

En cuanto a la actividad de la proteasa el experto señala: () “resulta claro que las actividades de las proteasas que degradan la matriz deben estar estrechamente controladas, si no se quiere que el tejido del cuerpo se derrumbe de la nada. **Por lo tanto, se emplean numerosos mecanismos para garantizar que las proteasas de la matriz se activen sólo en el momento y lugar adecuados.** La actividad de las proteasas suele estar confinada en la superficie de la célula por proteínas de anclaje específicas, por activadores asociados a la membrana y por la producción de inhibidores específicos de las proteasas en las regiones donde la actividad de las proteasas no es necesaria”.

Finalmente, el perito en la fase preliminar de su informe se refiere al **Inhibidor de las metaloproteinasas (TIMP)**, señalando:

“La expresión de la mayoría de las metaloproteinasas de matriz está regulada transcripcionalmente por factores de crecimiento, hormonas, citoquinas, matriz celular, interacciones célula-célula y transformación celular. Las enzimas actúan principalmente en la superficie celular o en el espacio extracelular y las actividades están controladas por una combinación de activación del zimógeno e inhibición por inhibidores endógenos como la α_2 -macroglobulina y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Mientras que la α_2 -macroglobulina e inhibidores relacionados son principalmente los reguladores en la fase líquida, los TIMPs se consideran los inhibidores clave en el tejido (Figura 3). Los TIMPs de mamíferos son moléculas de dos dominios, que tienen dominios N-terminales de unos 125 aminoácidos y un dominio C-terminal más pequeño de unos 65 residuos, estando cada dominio estabilizado por tres enlaces disulfuro. Los dominios N-terminales son capaces, de forma aislada, de formar una molécula nativa estable que tiene actividad inhibitoria contra las MMPs. Actualmente, se han identificado cuatro TIMPs (TIMP-1 a TIMP-4) en vertebrados. Al igual que las MMPs, la expresión de los TIMP en el tejido también se controla durante la remodelación tisular y las condiciones fisiológicas para mantener un equilibrio en el metabolismo de la matriz extracelular. La alteración de este equilibrio puede dar lugar a enfermedades asociadas con el recambio incontrolado de la matriz, como la artritis, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la nefritis, los trastornos neurológicos, la ulceración de los tejidos y la fibrosis.

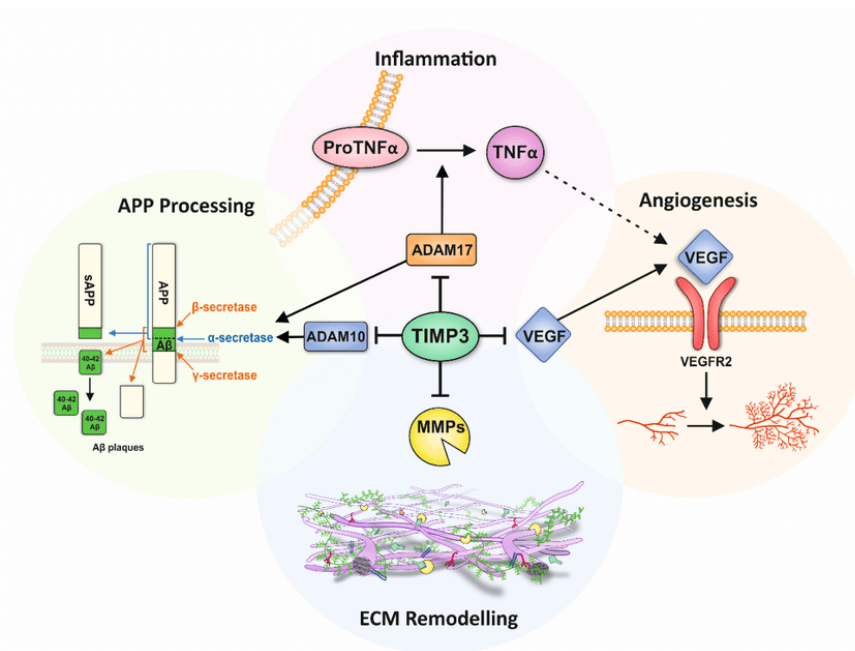


Figura 3: Los diversos roles fisiológicos de TIMP-3, entre los que destaca su función como inhibidor de las metaloproteinasas (MMPs), enzimas encargadas de remodelar la matriz extracelular (abajo, en círculo azul)3.

En la sección analítica de su informe el Dr. Cañón Amengual señala que el uso de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) es (una actividad científica) útil para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la desregulación de metaloproteinasas de matriz (MMP), proteínas que, en condiciones normales, están encargadas de controlar el equilibrio dinámico de síntesis y degradación de la matriz extracelular.

Para el experto, el **problema técnico** a resolver es “proveer nuevas formas del Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas 3 (TIMP-3), que exhiban propiedades favorables de producción, purificación y farmacocinéticos/farmacodinámicos. Esto, debido a que el

desarrollo de TIMP-3 como inhibidor terapéutico se ha visto obstaculizado por problemas de producción de la proteína recombinante y por presentar estas formas recombinantes vidas medias cortas”.

Para solucionar este problema, el Dr. Cañón Amengual señala: “el último pliego de reivindicaciones enseña como **solución** una variación de particular de esta proteína TIMP-3 (lo que se llama una muteína), particularmente la de secuencia N.º 23, caracterizada por tener dos mutaciones respecto a la proteína silvestre (K45S y F57N). Del mismo modo, se reivindica de forma dependiente el ácido nucleico que codifica dicha muteína, el vector de expresión, la célula huésped transformada o transfectada, el método de producción, la composición farmacéutica y su uso”.

Respecto de las características especiales de la invención y los documentos citados para el rechazo el perito señala que D7 afirma que el cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, por lo que enseña métodos para tratar, prevenir y/o inhibir su avance mediante la administración a un mamífero de un vector de transferencia genética *in vivo* que comprende una composición de ácido nucleico cuya expresión conduce directa o indirectamente a la expresión y/o secreción del inhibidor tisular de la metaloproteínasa-3 (TIMP-3). Tras una transducción exitosa, la expresión y/o la secreción de TIMP-3 -ya sea localmente (en la vecindad o dentro de las células cancerosas) o sistémicamente- inhibirá el crecimiento de la enfermedad.

Ampliando su análisis, el perito señala que este documento presenta cuatro secuencias, donde la N.º 2 es una secuencia de 211 aminoácidos que es la secuencia natural de TIMP-3 humano con su péptido señal, y la secuencia N.º 4, analizada por el perito en primera instancia, también de 211 aminoácidos, es de origen artificial, producto de la construcción del vector viral, y que coincide en un 100 % con la secuencia N.º 2 humana de dicho documento.

Para reevaluar la similitud entre la solicitud y D7, el perito realizó un análisis de alineamiento de secuencias, utilizando el algoritmo Blastp ⁱⁱⁱ.

“Tal como se planteó en primera instancia, se obtuvo un porcentaje de identidad de un 98,94 % entre SEQ No 23 reivindicada en la presente solicitud y la secuencia N.º 4 de D7. Por su parte, el porcentaje de cobertura (*Query coverage*) fue de un 89 %, lo que es coherente con el hecho de que la secuencia N.º 23 corresponde a una muteína de un fragmento de la proteína TIMP-3 original donde no se señalan los aminoácidos específicos del péptido señal (los primeros 23 aminoácidos). Por otra parte, la solicitud **D7** va destinada al uso de estas secuencias para el tratamiento del cáncer, y el método ocupado consiste en realizar una transducción de las células del paciente con un vector viral que posee la secuencia de ADN de la TIMP-3 o proteínas homólogas (como la de la secuencia N.º 4).

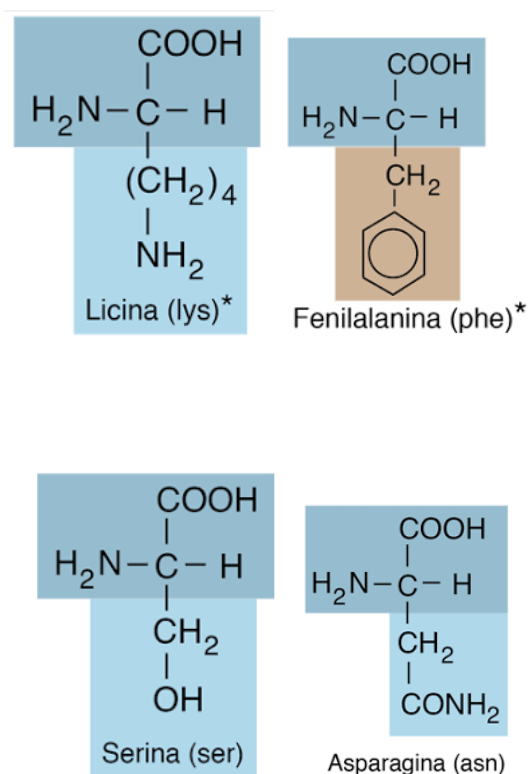
SEQ 4 - D7	1	MTFNLGLIVLLGSWSLGDWGAEA CTCSFS HPQDAFCNSDIVIRAKVVGKLVK EGPFGTLVYTIK PKMYRGFTKMPHVQ	80
SEQ 23 - Solicitud	1	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX CTCSFS HPQDAFCNSDIVIRASVVGKLVK EGPNGLVYTIK PKMYRGFTKMPHVQ	80
SEQ 4 - D7	81	YI HT EASESLCGLKLEVNKYQYLLTGRVYDGKMYTGLCNFVERWDQL TL SQRKGLNRYH LG CNCKIKSCY YL PCFVTSK	160
SEQ 23 - Solicitud	81	YI HT EASESLCGLKLEVNKYQYLLTGRVYDGKMYTGLCNFVERWDQL TL SQRKGLNRYH LG CNCKIKSCY YL PCFVTSK	160
SEQ 4 - D7	161	NECLWTDMLSNFGYPGYQSKHYACIRQGGYCSWYRGWAPPDKSIINATDP	211
SEQ 23 - Solicitud	161	NECLWTDMLSNFGYPGYQSKHYACIRQGGYCSWYRGWAPPDKSIINATDP	211

Figura 4: Alineamiento entre SEQ N.º 4 de D7 y SEQ N.º 23 de la solicitud, realizada con blastp. En verde, se observan los aminoácidos diferentes entre ambas secuencias.

De este modo, en cuanto a la novedad para el experto, D7 se diferencia de la solicitud en la secuencia de la muteína, la composición farmacéutica (en la solicitud la composición contiene a la proteína, en D7 la composición comprende el vector de transferencia genética) y su uso.

Respecto de las mutaciones K45S y F57N en la secuencia específica N° 23 divulgadas en la presente solicitud con relación a lo existente en D7 el perito sostiene en su informe que las mutaciones K45S y F57N son (de hecho) las principales diferencias entre la secuencia divulgada y D7. Así señala:

“Para explicarlo de mejor manera, la secuencia N.º 4 de D7 es una proteína artificial de 211 aminoácidos, que corresponde, según su descripción, a la secuencia de TIMP-3 producido por el vector viral, y en términos de secuencia exactamente igual a la forma original silvestre humana (wild type). Por su parte, la SEQ N.º 23 corresponde a la variación de proteína original, sin el péptido señal definido, y donde se han intercambiado el aminoácido lisina (K) por serina (S) en la posición 45, y el aminoácido fenilalanina (F) por asparagina (N) en la posición 57”.



“Habitualmente, para evaluar la obviedad de estos cambios de aminoácidos en una secuencia se evalúa la naturaleza de los residuos intercambiados. En el primer caso, lisina corresponde a un aminoácido de tipo básico, mientras que serina es un aminoácido polar, no cargado, hidroxilado. Por su parte fenilalanina es un aminoácido de no polar, de tipo aromático, mientras que asparagina es polar, no cargado, de tipo amida. Como se puede ver, la diferencia en naturaleza entre los aminoácidos intercambiados hace que no sea obvio el intercambio observado entre las secuencias *wild type* de TIMP-3 (Nº2 de la solicitud; Nº2 y N.º 4 de D7), y la secuencia N.º 23 de la solicitud”.

En consecuencia, para el perito que analiza, atendida estas diferencias, no se puede sostener que las mutaciones realizadas en la proteína TIMP-3, generando la secuencia N.º 23 sean obvias o evidentes para alguien versado en el área.

En cuanto a la posibilidad que estos cambios aporten alguna ventaja técnica a la solicitud de invención reivindicada se aportan nuevas formas de TIMP-3 que buscan superar los problemas existentes en términos de propiedades de producción, purificación y farmacocinéticos/farmacodinámicos, respecto de lo cual el propio solicitante detalla que estas nuevas variantes se han modificado para superar uno o más de estos desafíos, incluyendo:

“(1) reducir la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducir la susceptibilidad a la oxidación, (3) reducir la necesidad de agentes que inhiben la unión de TIMP-3 a la matriz extracelular en cultivo celular, (4) alterar las afinidades de unión para otras porciones, por ejemplo, para los receptores scavenger tales como LRP-1, (5) conferir o modificar otras propiedades fisicoquímicas o funcionales, incluyendo la farmacocinética y/o la farmacodinamia, (6) facilitar la expresión y/o purificación de la proteína recombinante”.

Por sentencia de fecha 27 de diciembre del año 2022 el Tribunal de segunda instancia falla revocando la sentencia de primera instancia y concede la patente solicita. En su considerando séptimo en el que aborda el aporte o solución al problema técnico entregado por la invención señala:

“Que, definido que la invención no es obvia cabe evaluar su aporte científico al estado del arte, para cerrar el análisis del nivel inventivo, asunto sobre el cual, el perito nos informa que del análisis de “los resultados presentados en la Memoria descriptiva, se observa que la secuencia N.º 23 presenta una expresión en células mamíferas sobre cuatro veces respecto a la proteína TIMP-3 original (wild type), y que logró producir una inhibición de la metaloproteinasas 2, 9 o 13 (análisis cualitativos, solo si o no) (Ejemplo 5, Tabla 1). También se observa que presenta una concentración inhibitoria máxima media (IC50) de $0,3 \times 10^{-9}$ para MMP2, la mitad respecto a TIMP-3 wild type.”

“En otras palabras, se necesita la mitad de concentración de la proteína para lograr el mismo efecto inhibitorio que la proteína original. Sin embargo, presenta un IC50 mucho más alto para MMP9, y para MMP13 no fue determinado. Es decir, por el momento, solo es útil inhibiendo de forma eficiente MMP2.”, afirmaciones, que medidas frente a las dificultades que implican la expresión y comportamiento de proteínas y muteínas implican necesariamente que se ha hecho un avance significativo que merece ser reconocido con nivel inventivo, por lo que este Tribunal se encuentra conteste con lo señalado por el perito designado en esta instancia procesal”.

En contra de lo resuelto no se presentó recurso alguno, quedando ejecutoriada la sentencia.

ROL TDPI N° 400-2021
CIM-JCGL-MAQ

MAF/AMTV
31-01-2023

ⁱ Bibliografía Informe pericial: Albert, B., et al. (2015). The Molecular Biology of the Cell. (6th edition). Garland Science. Brew, K., Dinakarpanian, D., y Nagase, H. (2000). Tissue inhibitors of metalloproteinases:

evolution, structure, and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 477(1–2), 267-283. Dewing, J. M., Carare, R. O., Lotery, A. J. y Ratnayaka, J. A. (2019). The Diverse Roles of TIMP-3: Insights into Degenerative Diseases of the Senescent Retina and Brain. *Cells*, 9(1), 39.

iii Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 1997 Sep 1;25(17):3389-402. doi: 10.1093/nar/25.17.3389. PMID: 9254694; PMCID: PMC146917.