

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-2466

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023981- -00006-0000

Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

Ref.: Expediente No. 10-023981

Solicitud de Patente a nombre de **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**, domiciliada en Kawasaki-shi, Kanagawa, Japón, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo pliego reivindicatorio, que reemplaza aquel originalmente presentado y nuevas páginas 16, 67, 68, 84 y 85 de la descripción donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la descripción

En la línea 23, se especificó que la columna en la tabla 2 es “posiciones de los péptidos”. En este sentido, también se realizó dicho cambio en las páginas 67 y 68 donde aparece la tabla 2.

En las página 84 y 85 se cambió la expresión “presentados por” por la expresión correcta “presentados a”.

1.2 En las reivindicaciones

Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 18 a 21 que hacían mención a materia no patentable en Colombia.

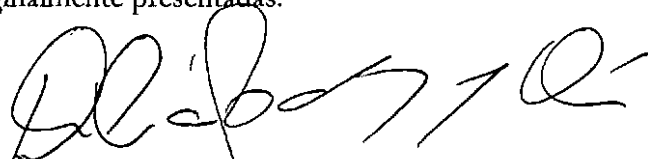
Se modificó la redacción de las restantes cláusulas y se modificó la dependencia de las reivindicaciones 3 a 17.

Se agregó la nueva reivindicación 18 de acuerdo con lo manifestado en la página 63 entre las líneas 9 a 22 de la memoria descriptiva.

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio y se proporcionan con el fin de especificar el alcance de la presente invención.

Atentamente acompañamos recibo de caja con el cual queda cubierta la tasa por la modificación de la solicitud y formulario de modificaciones debidamente diligenciado. No se paga tasa adicional por reivindicaciones dado que el nuevo juego de reivindicaciones contiene menos cláusulas que las reivindicaciones originalmente presentadas.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ



No. 10-023981- -00006-0000

Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de error material

☒

Modificación a una solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.
Dirección: 2-1 Sakado 3-chome, Takatsu-ku,
Kawasaki-shi, Kanagawa, 2130012, Japón
Nacionalidad o domicilio: Kawasaki-shi,
Kanagawa, Japón
Lugar de Constitución: Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 41.654.882

TP 20824 CSJ

4 Número del expediente: 10.023.981

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote: " Se modifican las páginas 16, 67, 68, 84 y 85 de la descripción para modificar la redacción del texto y se presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde se cancelaron las antiguas reivindicaciones 18 a 21 que hacían mención a materia no patentable en Colombia y se modificó la redacción de las restantes cláusulas 3 a 17."

Comprobante de pago No. 11-0092906, 110092975, 11-0087546, 11-0087547

7 Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

Poderes si fuese el caso

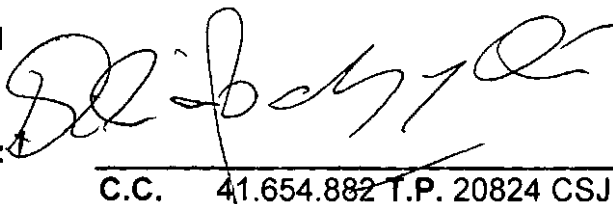
☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092906

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable. _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-023881- -00006-0000
Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

2466

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 21 de 2011 - 16:32:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092975

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

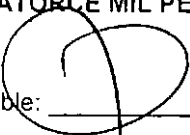
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00
			=====	

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023981 - 00006-0000

Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087546

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:44:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037926	07/09/2011	51.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				\$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-023981- -00006-0000
Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087547

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:44:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037926	07/09/2011	51.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				\$2.000.00

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023981- -00006-0000

Fecha: 2011-10-10 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 7 de 2011 - 16:45:23

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra el protocolo para identificar péptidos de CDH3 reconocidos por células T asesinas restringidas por HLA-A2. (El día en que las células de bazo se aíslan a partir de ratones inmunizados se fija como "Día 0").

La figura 2 representa una gráfica que muestra el resultado de la prueba ELISPOT para 18 péptidos de CDH3. Se utiliza la prueba ELISPOT para examinar si las células T asesinas obtenidas a partir de ratones inmunizados pueden o no reaccionar específicamente con células pulsadas con péptidos de CDH3 y producir IFN- γ . Las células T asesinas inducidas con los péptidos CDH3-4 o CDH3-7 reconocieron específicamente BM-DC pulsadas con péptidos de CDH3 y producen INF- γ . Sin embargo, las células T asesinas inducidas con otros péptidos no presentan respuesta inmune de CTL específica para CDH3. Por lo tanto, se confirmó que los péptidos CDH3-4 y CDH3-7 son péptidos de epítipo que pueden inducir células T asesinas restringidos por HLA-A2 y específicas para CDH3. Los números de péptido de CDH3 mostrados en la Figura 2 corresponden a los números de péptido mostrados en la columna "posiciones de los peptidos" en la Tabla 2, y no a los SEQ ID NOs descritos en la presente solicitud.

EJEMPLO 2

Selección de un repertorio de péptidos de CDH3 con afinidad
de unión para HLA-A2

5 Se investiga la secuencia de aminoácido de CDH3 humano usando el sistema BIMAS, y se seleccionan 18 péptidos en orden descendiente de afinidad de unión para HLA-A2 esperada (Tabla 2).

10

TABLA 2

15

20

Posiciones de los Péptidos	Secuencias de aminoácidos de los péptidos	Calificaciones de afinidad de unión
659-667 de CDH3-1	VLGAVLALL	(SEQ ID NO: 3)
629-637 de CDH3-2	QLTVIRATV	(SEQ ID NO: 4)
602-610 de CDH3-3	VVLSLKFL	(SEQ ID NO: 5)
<u>655-663 de CDH3-4</u>	<u>FILPVLGAV</u>	(SEQ ID NO: 1)
419-427 de CDH3-5	KLPTSTATI	(SEQ ID NO: 6)
564-572 de CDH3-6	VLNITDKDL	(SEQ ID NO: 7)
<u>757-765 de CDH3-7</u>	<u>FIIENLKAA</u>	(SEQ ID NO: 2)
187-195 de CDH3-8	AVSENGASV	(SEQ ID NO: 8)
152-160 de CDH3-9	SPPEGVFAV	(SEQ ID NO: 9)
228-237 de CDH3-10	VLPGTSVMQV	(SEQ ID NO: 10)
500-509 de CDH3-11	TLDREDEQFV	(SEQ ID NO: 11)
419-428 de CDH3-12	KLPTSTATIV	(SEQ ID NO: 12)
440-449 de CDH3-13	FVPPSKVVEV	(SEQ ID NO: 13)
66-75 de CDH3-14	FSTDNDFTV	(SEQ ID NO: 14)
2-11 de CDH3-15	GLPRGPLASL	(SEQ ID NO: 15)

8

Tabla 2 (cont.)

	Posiciones de los Péptidos	Secuencias de aminoácidos de los péptidos		Calificaciones de afinidad de unión
	101-110 de CDH3-16	ILRRHKRDWV	(SEQ ID NO: 16)	24
	223-232 de CDH3-17	SVLEGVLPGT	(SEQ ID NO: 17)	23
5	655-664 deCDH3-18	FILPVLGAVL	(SEQ ID NO: 18)	20

Los epítopes de las células T asesinas restringidos por HLA-A2 identificados en la presente invención se muestran subrayados.

10

EJEMPLO 3

Primero, se inducen células dendríticas (DC) provenientes de células de médula ósea de ratones transgénicos HLA-A2 usando el método descrito con anterioridad (Komori H et al. Clinical Cancer Research 12: 2689-2697, 2006). Posteriormente, las BM-DC obtenidas de esta manera se pulsan con péptidos de CDH3 (10 µM), y después se administran por vía intraperitoneal a ratones transgénicos HLA-A2 a 5 x 10⁵ células/ratón. Después de la inmunización, que se efectuó con dos administraciones a intervalos semanales, se recolectan las células de bazo de ratón y se utilizan para detección de células T asesinas. Con el fin de detectar exactamente la inducción de células T asesinas

líneas de células cancerosas que expresan CDH3 y HLA-A2. A partir de lo anterior, se sugiere que los presentes péptidos de CDH3 (CDH3-4₆₅₅₋₆₆₃ y CDH3-7₇₅₇₋₇₆₅) son producidos naturalmente mediante procesamiento a partir de la proteína
5 CDH3 en células cancerosas, son presentados sobre la superficie de la célula junto con moléculas HLA-A2, y luego son reconocidos por los CTLs.

La citotoxicidad los CTLs reactivos a CDH3 de la presente invención fue confirmada no solamente *in vitro*
10 mediante la prueba de liberación de ⁵¹Cr, sino también *in vivo* mediante inmunoterapia adoptiva con CTL. Como se ilustra en las figuras 5A-5B, la inyección intravenosa de células CD8+ inducidas por los péptidos de la presente invención inhibe significativamente el crecimiento de tumores injertados en
15 ratones NOD/SCID, en comparación con las células CD8+ de control, y similares.

HLA-A2 (A*0201) es uno de los alelos más comunes del HLA en diversos grupos étnicos, incluyendo asiáticos, africanos, afroamericanos y caucásicos (Browning M. *et al.*
20 Immunol Today 1996; 17:165-170). Por lo tanto, los péptidos identificados en la presente invención que son presentados a las células T asesinas a través de HLA-A2 tienen un potencial de aplicación clínica en todo el mundo si se demuestra su seguridad y su eficacia en la inmunoterapia del cáncer en

medicina exploratoria. Además, la identificación de péptidos que son presentados a células T asesinas a través de HLA-A2, cuyos portadores son frecuentes no solamente entre los japoneses, sino también en otros pueblos en el mundo, 5 probablemente lleve al desarrollo de productos farmacéuticos para inmunoterapia del cáncer que se pueden aplicar aproximadamente al 30% de los pacientes con cáncer de páncreas en el mundo.

10 Aplicación Industrial

HLA-A2 es un alelo de HLA clase I que esportado por aproximadamente 30% de la población japonesa. Cuando se inmunizan ratones transgénicos que expresan HLA-A2 humano con los péptidos de CDH3 de la presente invención, los péptidos 15 pueden inducir células T citotóxicas que reconocen los péptidos unidos a las moléculas HLA-A2 para provocar respuestas inmunes. Es muy posible que, también en humanos, . estos péptidos puedan inducir células T citotóxicas humanas que dañen células de cáncer que expresan complejos complejos 20 de los péptidos y moléculas HLA-A2. Por lo tanto, los péptidos de la presente invención se pueden aplicar a inmunoterapia para cáncer de páncreas, carcinoma colangiocelular, cáncer gástrico, cáncer de colon y cáncer de pulmón de célula no pequeña en pacientes HLA-A2-positivos.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un péptido de los siguientes (A) o (B):

10 (A) un péptido que comprende una secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 1 ó 2;

(B) un péptido que comprende una secuencia de aminoácido de SEQ ID NO 1 ó 2, en el cual uno, dos o varios aminoácidos son sustituidos, suprimidos, insertados y/o
15 agregado y en donde el péptido tiene una actividad para inducir una célula T citotóxica (asesina).

2.- El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el segundo aminoácido desde el extremo N-terminal es leucina o metionina.

20 3.- El péptido de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el aminoácido C-terminal es valina o leucina.

4.- Un agente para inducir inmunidad contra el cáncer, que comprende uno o más péptidos de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

5 5.- Un agente para tratar y/o prevenir cáncer, que comprende uno o más péptidos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

6.- Un agente para inducir una célula presentadora de antígeno que tiene actividad inductora de célula T citotóxica (asesina), que comprende uno o más péptidos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como
10 un ingrediente activo.

7.- Un agente para inducir una célula presentadora de antígeno que que tiene actividad inductora de célula T citotóxica (asesina), que comprende uno o más polinucleótidos que codifican para el péptido de conformidad con cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

8.- Un agente para inducir una célula T citotóxica (asesina), que comprende uno o más péptidos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

20 9.- Un anticuerpo contra el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10.- Una célula T auxiliar, una célula T citotóxica (asesina) o un grupo de inmunocitos que comprende estas células, la cual se induce utilizando el péptido de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

11.- Una célula presentadora de antígeno que presenta un complejo que comprende el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un antígeno HLA.

12.- La célula presentadora de antígeno de conformidad con la reivindicación 11, la cual es inducida utilizando el agente de conformidad con la reivindicación 6 ó 7.

13.- Un exosoma que presenta un complejo que comprende el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un antígeno HLA.

14.- El exosoma de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el antígeno HLA es HLA-A2 (HLA-A*0201).

15.- Un método para inducir una célula presentadora de antígeno que tiene actividad inductora de célula T citotóxica (asesina), que comprende el paso de poner en contacto una célula presentadora de antígeno con el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

16.- Un método para inducir una célula presentadora de antígeno que tiene actividad inductora de célula T citotóxica (asesina), que comprende el paso de transfectar un polinucleótido que codifica para el péptido de conformidad

con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una célula presentadora de antígeno.

17.- Un método para inducir una célula T citotóxica (asesina), que comprende el paso de poner en contacto una
5 célula T con el péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

18.- Un método para inducir una célula T citotóxica (asesina) que comprende el paso de co-cultivar una célula presentadora de antígeno conactada con un péptido de
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con una célula CD8+ T.