

## Respuesta a Requerimientos

|                                                                                                                                               |                                        |                                                                                                                                            |                                      |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                                                                                      | <b>Datos del Solicitante / Titular</b> |                                                                                                                                            |                                      |                                           |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                | MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO         | <b>Dirección Electrónica:</b>                                                                                                              | sic@castellanosyco.co                |                                           |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                             | CALLE 94A 7A 09                        | <b>Domicilio/País de constitución:</b>                                                                                                     | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C. |                                           |
| <b>Identificación:</b>                                                                                                                        |                                        |                                                                                                                                            |                                      |                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE |                                        | <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> NIT                                                             |                                      |                                           |
| <b>Número:</b>                                                                                                                                |                                        | 39779654-                                                                                                                                  |                                      |                                           |
| <b>2</b>                                                                                                                                      | <b>Dato de la Creación</b>             |                                                                                                                                            |                                      |                                           |
| <b>Identificación de la Creación</b>                                                                                                          | <b>No. de Certificado</b>              | <b>Vigencia</b>                                                                                                                            | <b>No. de Expediente</b>             | <b>Tipo Trámite</b>                       |
| INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE LAS CELULAS T                                                                                                  | 000000                                 |                                                                                                                                            | 13301377                             | PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II |
| <b>3</b>                                                                                                                                      | <b>Texto de la Comunicación</b>        | Se adjunta memorial de la respuesta al examen de fondo (oficio 7483), y un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones. |                                      |                                           |
| <b>4</b>                                                                                                                                      | <b>Anexos</b>                          |                                                                                                                                            |                                      |                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Anexos                                                                                                    |                                        |                                                                                                                                            |                                      |                                           |

**CASTELLANOS & Co. LTDA**

ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.                    S.                    D.

Re.: Expediente No. **13 301377**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**“INHIBIDORES DE LA ACTIVACION DE LAS CELULAS T”**

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

## **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **7483** notificado el **7 de julio de 2015**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

### **1. Modificación a las Reivindicaciones**

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, no se incluye las antiguas reivindicaciones 1-16. Adicionalmente, tampoco se incluyen las antiguas reivindicaciones 19, 20, 24, 27, 28 y 31 a 34.
- El pliego reivindicatorio se ha limitado a la información contenida en la descripción. Es decir, se incluye información específica sobre un agente biológico biespecífico que comprende un ligando específico para CTLA-4, CD86, y CD80 y un ligando específico para un complejo pMHC, separados por un conector. Igualmente, se incluyen los activos mutantes que se encuentran especificados en la descripción. Igualmente, se incluye el ligando específico para MHCII es LAG-3 o una mutación activa, de acuerdo a las que se encuentran soportadas en la descripción.
- Se limita la solicitud a las secuencias SEQ ID No. 2, 4, 6, 8, 16, 17.

## **CASTELLANOS & Co. LTDA**

ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

- Finalmente, no se incluyen las reivindicaciones relacionadas con el método de para producir el agente biológico.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

### **2. Descripción**

Como se ha mencionado anteriormente, el pliego reivindicatorio se ha limitado a la información contenida en la descripción de la presente solicitud. De esta manera, la descripción proporciona la información necesaria para que la invención sea reproducida por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con el Artículo 28 de la Decisión 486.

### **3. Análisis de patentabilidad**

Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: US20110150892, así como el documento D2: US20070148162

#### **3.1 Novedad**

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, es posible establecer que el nuevo objeto reivindicado es novedoso en vista del estado de la técnica.

Ahora bien, la nueva reivindicación 1 hace referencia a “Un agente biológico biespecífico que comprende un ligando específico para CTLA-4 y un ligando específico para un complejo pMHC, separados por un conector, caracterizado porque:

*“El ligando específico para CTLA-4 se selecciona de un anticuerpo específico para CTLA-4, CD86, y CD80 o sus activos mutantes seleccionados del grupo que consiste en W88A, K75G, K75V, S112G, R126S, R126D, G127L, S193A, y S204A y usando la secuencia de numeración en el ratón precursor CD80; o sus contrapartes humanas W84A, K71G, K71V, S109G, R123S, R123D, G124L, S190A, S201A, R63A, M81A, N97A, y E196A;*

*El ligando específico para MHCII es LAG-3 o una mutación activa seleccionado del grupo que consiste de R73E, R75A, R75E, y R76E”.*

En este orden de ideas, la materia divulgada en la reivindicación 1 la presente solicitud difiere la de información divulgada en el documento D1.

### **3.2. Nivel inventivo**

El examinador ha objetado el nivel inventivo de la reivindicación 23 en vista de los documentos D1 y D2.

En este respecto, se resalta que la presente invención se refiere a ligandos que entrecruzan el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) activado por ligando con el receptor de células T (TCR) durante la fase temprana de la activación de las células T y de esta manera atenúan la señalización del TCR, dando lugar a la inhibición de las células T. Para desarrollar un agente que pueda inhibir la activación de las células T, se generó una proteína de fusión biespecífica que comprende restos que se unen selectivamente y activan CTLA-4 y lo co-ligan al TCR. A diferencia de las estrategias de la técnica anterior, la proteína de fusión biespecífica se preparó por ingeniería para entrecruzar MHC con CTLA-4; ambos se unen al TCR, generando el complejo trimolecular CTLA-4/MHCII/TCR en las sinapsis inmunes.

Para estimular el entrecruzamiento de CTLA-4 con el TCR durante la fase temprana de la activación de las células T, se generó una proteína de fusión biespecífica (designada “BsB”) que comprende un CD80 mutante (CD80w88a) y el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3).

Específicamente, para los ligando CD80 se enfatiza que el diseño y construcción de ligandos CD80 se pretende para maximizar la especificidad del ligando para CTLA-4 sobre CD28. La secuencia de CD80 es conocida en la técnica, citada por ejemplo en Wu et al., 1997. CD80 comprende un dominio semejante a Ig-V variable extracelular y un dominio semejante a Ig-C constante intracelular. En una realización preferida, el dominio extracelular de CD80 se usa como un ligando. *Por ejemplo*, véase SEQ ID NO: 15, especialmente los residuos 1-241.

Pueden hacerse mutaciones en CD80 humano para mejorar la afinidad de unión y para mejorar la selectividad para CTLA4 sobre CD28. Véase, por ejemplo, Wu et al., 1997.

Pueden hacerse mutantes distintos de W84A, incluyendo K71G, K71V, S109G, R123S, R123D, G124L, S190A, S201A, R63A, M81A, N97A, E196A. Véase Peach et al., *JBC* 1995. 270(6): 21181-21187. La evaluación de la afinidad de unión de los mutantes tanto para CTLA-4 como para CD28 puede efectuarse por mutagénesis dirigida a sitio seguido de la expresión de los

## CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

polipéptidos mutantes y determinación de Kd por resonancia de plasmón superficial usando chips Biacore de CTLA-4 y CD28. Véase, *por ejemplo*. Guo et al., (1995) *J. Exp. Med.* 181:1345-55.

Pueden seleccionarse los mutantes que tienen perfiles de unión y selectividad ventajosos y evaluarse adicionalmente en ensayos basados en células. *Por ejemplo*, puede usarse citometría de flujo para ensayar el efecto de CD80 de tipo salvaje o mutante transfectado en las células.

Por otra parte, la supresión de la actividad de las células T es deseable en varias situaciones en las que se garantiza la inmunosupresión y/o se produce una afección autoinmune. De acuerdo con esto, tomar como diana la interacción CTLA-4/MHC está indicado en el tratamiento de enfermedades que implican una respuesta inmune inapropiada y/o no deseada, tal como inflamación, autoinmunidad y afecciones que implican dichos mecanismos.

Respecto al tratamiento de enfermedades autoinmunes, la terapia de combinación puede incluir la administración de un ligando de la presente invención junto con un medicamento, que conjuntamente con el ligando comprende una cantidad eficaz para prevenir o tratar dichas enfermedades autoinmunes.

De acuerdo a lo anterior, CD80, el cual ya era conocido en el arte previo, al mutarse puede mejorar la afinidad de unión y la selectividad para CTLA4 sobre CD28. Por lo tanto, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

#### 4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por nueve (9) reivindicaciones.

Señor Director,

  
**Margarita Castellanos Abondano**  
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá  
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.  
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.  
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.  
MCA/lt  
P3189  
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL**  
**EXAMEN DE FONDO – OFICIO 7483**

1. Un agente biológico biespecífico que comprende un ligando específico para CTLA-4 y un ligando específico para un complejo pMHC, separados por un conector, caracterizado porque:

El ligando específico para CTLA-4 se selecciona de un anticuerpo específico para CTLA-4, CD86, y CD80 o sus activos mutantes seleccionados del grupo que consiste en W88A, K75G, K75V, S112G, R126S, R126D, G127L, S193A, y S204A y usando la secuencia de numeración en el ratón precursor CD80; o sus contrapartes humanas W84A, K71G, K71V, S109G, R123S, R123D, G124L, S190A, S201A, R63A, M81A, N97A, y E196A;

El ligando específico para MHCII es LAG-3 o una mutación activa seleccionado del grupo que consiste de R73E, R75A, R75E, y R76E.

2. Un agente biológico biespecífico de la reivindicación 1 que comprende un ligando específico para CTLA-4 y un ligando específico para un complejo pMHC separados por un conector, caracterizado porque el biológico biespecífico se selecciona de SEQ ID No. 2, SEQ ID No. 4, SEQ ID No. 6 y SEQ ID No. 8.

3. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 1, en el que el conector es una secuencia de poliaminoácido y un dominio Fc de anticuerpo.

4. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 3, en el que la secuencia de poliaminoácido es G9 (Gly-9).

5. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 1, en el que el ligando específico para CTLA-4 es CD80 que comprende la SEQ ID No. 16 y la SEQ ID No. 17.

6. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 1, en el que CD80 es CD80 humano que comprende las mutaciones W84A, K71G, K71V, S109G, R123S, R123D, G124L, S190A, S201A, R63A, M81A, N97A y E196A .

7. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 6, en el que CD80 comprende la mutación W84A o E196A de CD80 humano.

8. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 1, en el que LAG-3 es LAG-3 humano que comprende las mutaciones R73E, R75A, R75E y R76E.
9. Un agente biológico biespecífico según la reivindicación 8, en el que LAG-3 comprende la mutación R75A o R75E.