



No. 13-252732- -00006-0000

Fecha: 2015-05-29 16:51:31 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17 - 48

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra
Erika Jhisset Suárez

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla

Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 13-252.732

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTICUERPOS TIPO RECEPTOR DE CÉLULAS T ESPECÍFICOS PARA UN PÉPTIDO WT1 PRESENTADO POR HLA-A2"

Solicitante: MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER and EUREKA THERAPEUTICS INC.

Nuestra Ref.: P2013/000176

RESPUESTA AL OFICIO No. 2011, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 009

DE FECHA 03 DE MARZO DE 2015

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en el momento de la solicitud.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto presenta las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 10, 15 a 20, 28 a 29 y 31 a 38;

- la expresión "*in vitro*" fue incluida en las nuevas Reivindicaciones 15 y 23 (antiguas Reivindicaciones 24 y 40);
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 4, 5 a 6, 7 a 10, 11 a 16, 18, 20, 21 a 23; corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 6, 8 a 9, 11 a 14, 21 a 26, 27, 30, y 39 a 41;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 17 y 19 encuentran soporte en la antigua Reivindicación 10.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 31 a 37 y 29 a 38 reclaman métodos de tratamiento, usos o un segundo uso, lo cual es materia no patentable.

b- Considero superada cualquier objeción referente a las Reivindicaciones 31 a 37 y 29 a 38, ya que estas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 2 a 4 reclaman la misma materia de la Reivindicación 1;
- la Examinadora llama la atención respecto a la forma correcta de reclamar un anticuerpo que es a partir de su función y su estructura, lo cual se hace describiendo la estructura de los anticuerpos por la secuencia de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera;
- las Reivindicaciones 11 y 12 carecen de sustento en el Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 13, se define una molécula de ácido nucleico, la cual debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma indicando además el número de identificación SEQ ID N°;
- la Reivindicación 21, reclama un vector el cual debe reclamarse con una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene;
- las Reivindicaciones 22 y 23 se refieren a células que no están definidas en términos de "una línea celular";

- la Reivindicación 28 aunque encabecen como kit, no cumple con los criterios definidos para la caracterización de éste. Se recuerda a la solicitante que un kit-de-partes debe estar caracterizado por una preparación farmacéutica o medicamento A y una preparación farmacéutica o medicamento B indicándose las cantidades o proporciones definidas de ambas preparaciones;
- las Reivindicaciones 30 y 39 que reclaman composiciones deben estar definidas por sus ingredientes (compuesto activo y excipientes) y las proporciones de los mismos;
- los métodos de las Reivindicaciones 24 y 40, deben indicar que se trata de un método *in vitro*, o de lo contrario se considera materia no patentable. Además, el residuo citotóxico del anticuerpo mencionando en el método de la Reivindicación 41 debe ser caracterizado.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 4, 10, 15 a 20, 28, 29 y 31 a 38, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Respecto de las Reivindicaciones 11, 12 y 13 (antiguas Reivindicaciones 21 a 23), las cuales reclaman células que comprenden ácidos nucleicos y vectores, me permito llamar la atención sobre el hecho que la patentabilidad de la materia reclamada recae precisamente sobre la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1, lo cual corresponde sin lugar a los **elementos esenciales de la invención aquí reclamada**. Es decir, en tanto que el anticuerpo de la presente invención sea novedosa e inventiva, es derecho del solicitante reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier modalidad que lo contenga, tales como ácidos nucleicos, vectores, células hospedadoras, etc.

De forma similar, reclamar en reivindicaciones dependientes vectores, ácidos nucleicos y células hospederas que están relacionados estructuralmente con el anticuerpo de la invención no le resta claridad al Capítulo Reivindicatorio pues hacen referencia a modalidades que hacen parte del concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud, abarcando cualquier forma del anticuerpo de la presente invención o cualquier modalidad que lo contenga. Así, la solicitud de la Examinadora de incluir tales definiciones solamente restringe el derecho del inventor de reclamar protección sobre cualquier modalidad que contenga el concepto inventivo desarrollado, como es el caso de los vectores, células hospedadoras o las secuencias que codifican el anticuerpo.

Adicionalmente, como es evidente, el concepto inventivo de la presente invención es precisamente el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1 (caracterizada estructuralmente por las secuencias de aminoácidos). Así, las moléculas de ácido nucleico, los vectores de expresión o las células hospedadoras hacen parte de dicho concepto inventivo desarrollado, y sólo pueden caracterizarse a través de la referencia al anticuerpo de la Reivindicación 1.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, y considero que las reivindicaciones relacionadas con las moléculas de ácido nucleico, vectores y células hospedadoras son perfectamente válidas pues pretender proteger el derecho del inventor a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y son ampliamente utilizadas en este tipo de solicitudes, por lo que no afectan la claridad ni el alcance de la materia reclamada.

iii) En general, respecto a las composiciones farmacéuticas de las Reivindicaciones 20 y 21 (antiguas Reivindicaciones 30 y 39), me permito señalar que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, adicionalmente, la patentabilidad de las composiciones generales recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos que se encuentran en éstas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. En otros términos, las nuevas Reivindicaciones 20 y 21 reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene los anticuerpos de las Reivindicaciones 1-8 y 9 o 10, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación en la que se presente.

En este sentido, también resulta relevante mencionar que las reivindicaciones no deben incluir elementos no esenciales, sino por el contrario, solamente aquellas características que distinguen la materia reclamada del arte previo. De hecho, incluir elementos específicos no esenciales en las reivindicaciones, tales como ingredientes, excipientes y sus proporciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Incluso, es ampliamente conocido en la práctica mundial de patentes que si la característica esencial de la composición es el compuesto activo, la Examinadora no debería requerir que se mencionen también otras características estructurales. Adicionalmente, también es sabido que si el objeto de la solicitud es un nuevo anticuerpo, el solicitante debería tener derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el

objeto de la invención, es “el nuevo compuesto” y la persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia. Es por esto, que las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación dependiente 20 y 21 son completamente aceptables.

Lo anterior también aplica a la solicitud de la Examinadora de definir el residuo citotóxico del anticuerpo, el cual no es una característica esencial de la presente invención.

iv) En cuanto a las Reivindicaciones 14 y 22 (antiguas Reivindicaciones 24 y 40), se incluyó la expresión “*in vitro*” para aclarar que el método que se reclama es “*un método in vitro...*” por lo cual considero superada dicha objeción.

v) Finalmente, respecto a las nuevas Reivindicaciones 7 y 8 (antiguas Reivindicaciones 11 y 12) me permito señalar que estas si encuentran sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo, tal y como se evidencia en las páginas 2, 38 y 44. Por lo cual considero superadas dichas objeciones.

De esta manera, las objeciones elevadas por el Examinador en su examen de fondo referidas a la falta de concisión, claridad y sustento en la Descripción de las reivindicaciones previas quedan superados y por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado cumple lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486.

4. a- la Examinadora señala que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención en tanto identifica 3 grupos inventivos tal y como muestro a continuación:

- Grupo Inventivo 1: Un anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencias SEQ ID NO: 14, 50 y 104 y una VL de secuencias SEQ ID NO: 16, 52 o 106;
- Grupo Inventivo 2: Un anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencias SEQ ID NO: 32 o 68 y una VL de secuencias SEQ ID NO: 34 o 70;
- Grupo Inventivo 3: Un anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencias SEQ ID NO: 86 y una VL de secuencias SEQ ID NO: 88;

b- En conexión con la unidad de invención, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, ya que proteínas tienen características comunes estructurales/funcionales correspondientes a la unión al péptido RMF en el contexto del MHC, lo cual tiene evidencia en

el Capítulo Descriptivo y evidentemente corresponde al mismo concepto inventivo. Por tanto, considero que la materia actualmente reivindicada presenta unidad de invención de acuerdo a lo establecido en el Art. 25 de la Decisión 486.

5. a- La Examinadora ha objetado el nivel inventivo del grupo inventivo 2 de la presente invención, frente a lo divulgado en los documentos US7595379 (D1) y WO2005/056595 (D2).

La Examinadora considera que D1 es el arte previo más cercano a la presente invención, ya que divulga un anticuerpo anti-PSCA usado en el tratamiento de cáncer que comprende una cadena variable pesada SEQ ID NO: 22 y una cadena variable ligera SEQ ID NO: 27, cuyas secuencias presentan porcentajes de identidad del 91% y 96% respectivamente, comparándolas con las SEQ ID NO: 32 y 34 de la presente invención.

La diferencia entre la presente invención y los anticuerpos de D1 es el antígeno al cual se une, puesto que el anticuerpo de la presente solicitud reconoce específicamente el péptido de secuencia RMFPNAPYL de la proteína WT1 asociada a HLA-A2. Por lo que la Examinadora argumenta que la diferencia de la presente invención es que se proporciona un anticuerpo anti-WT1 que se une al péptido RMFPNAPYL. Por lo tanto, el problema técnico lo define ¿cómo modificar las cadenas variables del anticuerpo conocido en el documento D1 para hacerlo específico para el péptido de secuencia RMFPNAPYL de la proteína WT1 asociada a HLA-A2? Sin embargo, el péptido de secuencia RMFPNAPYL de la proteína WT1 asociada a HLA-A2 ya está divulgado en D2, el cual divulga receptores de células T (TCRs) que reconocen específicamente dicho epítipo (Ejemplos 1 y 2). En ese sentido, para la persona medianamente versada en la materia interesada en proporcionar anticuerpos para el péptido de WT1 unido a HLA-A2, habría resultado previsible producir regiones CDRs específicas para el péptido epítipo de interés, en este caso el RMFPNAPYL divulgado en D2, e injertarlas en anticuerpos conocidos haciendo uso de medios técnicos como los divulgados en D1 (D1, Col. 41 líneas 25 a 40).

b- i) En primer lugar me permito señalar que la presente invención reclama proteínas de unión a antígenos que se unen específicamente a epítopos de un complejo péptido/HLA-A2 en particular un péptido WT-1 (RMFPNAPYL). Los anticuerpos reclamados están definidos estructuralmente en términos de sus secuencias de aminoácidos. Es decir, las reivindicaciones de la presente solicitud se dirigen a los anticuerpos, y no a receptores de células T. Los anticuerpos reclamados son “similar a TCR”, ya que se unen específicamente a un antígeno objetivo que comprende un péptido de una oncoproteína presente y reconocida por una célula T, en el complejo MHC con un antígeno.

ii) En cuanto al arte previo citado, D1 divulga anticuerpos que se unen a la proteína PSCA y a variantes de la misma, en donde las proteínas PSCA puede ser usada para provocar una respuesta inmune humoral o celular. Por el contrario, la presente invención proporciona proteínas de un antígeno que se une específicamente a la proteína de unión de tumor Wilms (WT1). En este sentido, la Examinadora se equivoca al argumentar que D1 corresponde al arte previo más cercano a la presente invención, y por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría utilizado las enseñanzas de D1 para desarrollar anticuerpos WT1, debido a que el objetivo frente al que se encuentra dirigido es diferente.

Adicionalmente, las estructuras de D1 que la Examinadora compara con la presente invención (SEQ ID NO: 32 y 34), de las cuales muestra que el porcentaje de homología es muy cercano a las secuencias (SEQ ID NO: 22 y 27) de D1; es claro que las estructuras son diferentes, no solo en uno de los CDRs sino también en la longitud de las cadenas de aminoácidos, ya que la SEQ ID NO: 22 tiene 141 aminoácidos, mientras que la SEQ ID NO: 32 tiene 121 aminoácidos; del mismo modo las SEQ ID NO: 27 tiene 157 aminoácidos mientras que SEQ ID NO: tiene 108.

iii) Por otro lado, D2 divulga moléculas de receptor de células T (TCR) que contienen una porción de cadena alfa y una porción de cadena beta, en donde las porciones de cadena alfa y beta contienen cada una tres CDRs específicos correspondientes a: CDR1alfa: SSYSPS; CDR2alfa: YTSAATL; CDR3alfa: VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste en SPFSGGGADGLT; CDR1beta: DFQATT; CDR2beta: SNEGSKA; CDR3beta: comprende SARDGGEG o comprende o consiste en RDGGEGSETQY; o en el que hasta tres residuos de aminoácidos en una o más CDR se sustituyen por otro residuo de aminoácido, en el que dicho TCRs son útiles para combatir la neoplasia que expresa WT1. De este mismo modo, D2 divulga la clonación de un receptor de células T (TCR) que es específico para el péptido RMF expresado por HLA-A2. El TCR clonado está definido por las secuencias de aminoácidos de las cadenas α y β del TCR. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos para las cadenas α - y β - se muestran en las Figuras 1 a 6 de D2. Por lo tanto, D2 no revela ni sugiere los anticuerpos reclamados.

En conclusión, D1 y/o D2 no sugieren o describe directamente un anticuerpo anti-RMFPNAPYL/HLA-A2. De esta manera, los documentos citados por la Examinadora no contiene ninguna enseñanza sobre la cual la persona medianamente versada en la materia se base para llegar a la conclusión de que un anticuerpo WT1 con la especificidad de unión deseada para un complejo péptido RMFPNAPYL/HLA-A2, esperando que proporcione las capacidades funcionales deseadas.

El hecho de que la estructura específica del anticuerpo reivindicado no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP). En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². Por lo tanto y en vista de que ni D1 ni D2 describe el anticuerpo aquí reclamados y mucho menos que dicho anticuerpo tenga la capacidad de unión al epítotope particular como en la invención, la persona medianamente versada en la materia en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediatamente basándose en D1 o D2. A lo sumo, lo que la persona medianamente versada en la materia se encontraría en la técnica anterior es una invitación a tratar de utilizar herramientas conocidas en la técnica para investigar componentes adicionales y la existencia de posibles moléculas que pueden mostrar propiedades mejoradas.

En vista de lo anterior, es evidente que el objeto reivindicado en la presente invención no se puede derivar de la técnica anterior citada y por lo tanto su actividad inventiva debe ser reconocida. En este momento me permito recordarle a la Examinadora debe saberlo, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues los anticuerpos de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los anticuerpos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el presente caso, el hecho de que exista la posibilidad remota de que al combinar D1 y D2 se llegue a los anticuerpos reclamados, la pregunta que se debe responder es si dicha persona lo habría hecho motivada y conducida inequívocamente por dichos documentos. Es decir que partiendo de D1 y D2 no llegaría a obtener un anticuerpo WT1 con la especificidad de unión deseada para un complejo

¹Manual Andino de Patentes. (2004).
(<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Ibidem. Sección 10.8.1.

péptido RMFPNAPYL/HLA-A2, esperando que proporcione las capacidades funcionales deseadas.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado con 24 reivindicaciones.
- Recibo de pago por 14 reivindicaciones adicionales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende:

(A) (i) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende la HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 2, 3, y 4, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende LC-CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprenden secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 8, 9 y 10;

(ii) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 20, 21 y 22, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 26, 27 y 28;

(iii) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 38, 39 y 40, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SSEQ ID NOS: 44, 45 y 46;

(iv) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 56, 57 y 58, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SSEQ ID NOS: 62, 63 y 64;

(v) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 74, 75 y 76, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos S SEQ ID NOS: 80, 81 y 82, o

(vi) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, CDR2 y HC-HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 92, 93 y 94, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, CDR2 y LC-LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 98, 99 y 100; o

(B) una V_H y V_L que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos, respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NOS: 14 y 16; 32 y 34, 50 y 52; 68 y 70, 86 y 88, y 104 y 106; o

(C) una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEC ID NOS: 18, 36, 54, 72, 90, y 108.

2. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 1, en donde la proteína de fragmento de unión a un antígeno es un anticuerpo o es un fragmento de unión a un antígeno de dicho anticuerpo seleccionado de un grupo que consiste en Fab, Fab', F(ab')₂, Fv o un Fv de cadena sencilla (scFv) o es un receptor de antígeno quimérico.

3. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, en el que el anticuerpo comprende una región de marco de la región variable humana.

4. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, en donde el fragmento de unión a un antígeno es totalmente humano.

5. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho péptido WT1 tiene la secuencia de aminoácidos RMFPNAPYL.

6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se une específicamente a un péptido WT1 unido a HLA-A2.

7. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en el que dicho HLA-A2 es HLA-A0201.

8. La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, conjugado con un agente terapéutico.

9. La proteína de unión al antígeno de la Reivindicación 8, en el que dicho agente terapéutico es un fármaco, toxina, radioisótopo, proteína o péptido.

10. Un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

11. Un ácido nucleico aislado que comprende:

(A) (i) Una primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 41, 42 y 43; 5, 6 y 7; 23, 24 y 25; 58, 59 y 60; 77, 78 y 79; y 95, 96 y 97; y

4
72

(ii) Las secuencias de nucleótidos cuarta, quinta y sexta seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 47, 48 y 49; 11, 12 y 13; 29, 30 y 31; 65, 66 y 67; 83, 84 y 85; y 101, 102 y 103; o

(B) Una primera y segunda secuencias de nucleótidos seleccionados del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 51 y 53; 15 y 17; 33 y 35; 69 y 71, 87 y 89 y 105 y 107; o

(C) una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 55, 19, 37, 73, 91 y 109.

12. Un vector que comprende un ácido nucleico de una cualquiera de las Reivindicaciones 10 u 11.

13. Una célula que comprende un ácido nucleico de una cualquiera de las Reivindicaciones 10 u 11.

14. La célula de la Reivindicación 12, en el que dicha célula expresa en su superficie la proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

15. Un método *in vitro* para la detección de WT1 en una célula o tejido completo, comprendiendo dicho método:

(A) poner en contacto una célula o tejido con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un péptido WT1 que se une a HLA-A2, en el que dicho anticuerpo comprende un marcador detectable;

(B) determinar la cantidad de anticuerpo unido a dicha célula o tejido mediante la medición de la cantidad del marcador detectable asociado con dicha célula o tejido, en el que la cantidad de anticuerpo unido indica la unión de WT1 en dicha célula o tejido.

16. El método de la Reivindicación 15, en el que el anticuerpo se une específicamente a un péptido WT1 con la secuencia de aminoácidos RMFPNAPYL (SEC ID N^o: 1), unido a HLA-A2.

17. El método de la Reivindicación 15, en el que el péptido WT1 está unido a HLA-A0201.

18. El método de la Reivindicación 15, donde el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa, un fragmento Fab o un fragmento F(ab)₂.

19. El método de la Reivindicación 15, en el que el anticuerpo es un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno de los mismos que comprende uno de:

(A) (i) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID

NOS: 38, 39 y 40, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 44, 45 y 46;

(ii) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 2, 3 y 4, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 8, 9 y 10;

(iii) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 20, 21 y 22; y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NOS: 26, 27 y 28;

(iv) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 56, 57 y 58, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 62, 63 y 64;

(v) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 74, 75 y 76, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 80, 81 y 82, o

(vi) una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 92, 93 y 94, y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC- CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 98, 99 y 100; o

(B) una V_H y V_L que comprende una primera y segunda secuencias de aminoácidos, respectivamente, seleccionadas de SEQ ID NOS: 50 y 52; 14 y 16, 32 y 34; 68 y 70, 86 y 88, y 104 y 106; o

(C) una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEC ID NOS: 54, 18, 36, 72, 90, y 108.

20. El método de la Reivindicación 19, en donde la proteína de unión al antígeno en un anticuerpo de longitud completa o es un fragmento de unión a un antígeno de dicho anticuerpo seleccionado de un grupo que consiste en Fab, Fab', F(ab')₂, Fv o un Fv de cadena sencilla (scFv) o es un receptor de antígeno quimérico.

13
14

21. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
22. Una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico de las Reivindicaciones 9 u 11.
23. Un método *in vitro* para matar una célula WT1⁺, dicho método comprende poner en contacto la célula con una proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.
24. El método de la Reivindicación 22, donde dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tiene un residuo citotóxico relacionado con el mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057021

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609961612	22/05/2015	13.363.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	160.000.00
			\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252732- -00006-0000

Fecha: 2015-05-29 16:51:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17 18

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057022

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609961612	22/05/2015	13.363.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	128.000.00
			\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252732- -00006-0000

Fecha 2015-05-29 16 51:31 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 523 RESPUESTA Folios: 47-48

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057024

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609961612	22/05/2015	13.363.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	64.000.00
			\$64.000.00

SON: **SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252732- -00006-0000

Fecha: 2015-05-29 16:51:31 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE(YII) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 47-18

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0057036

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2015 - 13:56:57

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609961612	22/05/2015	13.363.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	96.000.00
			\$96.000.00

SON: **NOVENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252732-00006-0000

Fecha: 2015-05-29 16:51:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17-18

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

Mayo 22 de 2015 - 13:57:02