



No. 13-252732- -00008-0000

Fecha 2015-10-09 17:20:31 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 17

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
Maniza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhisset Suárez
Liliana Galindo

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Maniza 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. 8237, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 029

DE FECHA 21 DE JULIO DE 2015

(SEGUNDO 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 el 29 de mayo de 2015 como respuesta del Primer Examen de Fondo.

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

- se elimina la Reivindicación 19;

- la Reivindicación 1 es drásticamente limitada a la proteína de unión que comprende los CDRs de acuerdo con la parte (A) iii);
- se unifica el lenguaje del preámbulo de las Reivindicaciones, para reclamar una proteína de unión al antígeno;
- se modifica la Reivindicación 5 y ahora reclama *“La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se une específicamente a un péptido WT1 que tiene la secuencia de aminoácidos RMFPNAPYL”*;
- se limita la Reivindicación 11 de acuerdo a la nueva Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 15 ahora es dependiente de la Reivindicación 1.

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, por el contrario corresponde a una drástica limitación de la invención.

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

- la Examinadora señala que la Reivindicación 14 reclama una célula que no se define en términos de una línea celular;
- la Reivindicación 3 hace referencia a una región marco de la región variable humana, pero dicha región no se define estructuralmente mediante su secuencia completa de aminoácidos;
- la Reivindicación 5 describe un anticuerpo de acuerdo a la Reivindicación 1 mediante la expresión: *“en el que el que dicho péptido WT1 tiene la secuencia de aminoácidos...”* pero la Reivindicación 1 no hace mención a ningún péptido, por lo cual no es claro si se hace referencia a la secuencia del anticuerpo o a la de su antígeno de unión;
- la Reivindicación 15 hace referencia a un método *in vitro* pero los pasos esenciales de dicho método mencionan las expresiones *“el anticuerpo comprende un marcador detectable”*, que no especifica la naturaleza de dicha molécula ni su interacción con el anticuerpo, lo cual hace difícil comprender el método reclamado. Adicionalmente dicha reivindicación incluye las expresiones *“que se une específicamente a un péptido”* o *“en el que la cantidad de anticuerpo unido indica ...”* que se consideran resultados a alcanzar;

- la Reivindicación 19 se encabeza como un método pero en realidad reclama el anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo que se considera redundante.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminó la Reivindicación 19, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dicha reivindicación.

ii) Respecto a las objeciones expuestas frente a la Reivindicación 3, estoy en desacuerdo con la Examinadora, y considero que no es necesario presentar la estructura específica de la región marco de la región variable humana, ya que dicha región corresponde a la región donde se encuentran localizados los CDRs, en este sentido, la región marco no es una característica esencial de la invención, y por lo tanto en el campo de los anticuerpos es suficiente con definir los 6 CDRs del anticuerpo reclamado, los cuales se encuentran completamente definidos en la Reivindicación 1. . Por lo tanto, considero que no es necesario definir la región marco de la región variable humana, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería a que se refiere la región marco sin necesidad de tenerla definida por su cadena de aminoácidos.

iii) Ahora bien, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones de la Reivindicación 5, que ahora reclama "*La proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se une específicamente a un péptido WT1 tiene la secuencia de aminoácidos RMFPNAPYL*" por lo tanto considero superada la objeción de la Examinadora en cuanto se clarificó en dicha reivindicación que la secuencia hace parte del péptido de unión WT1.

iv) En relación con la Reivindicación 15, fue modificada de tal manera que es dependiente de la Reivindicación 1, que define la proteína de unión del método reclamado en la Reivindicación 15.

Ahora bien, con respecto los resultados a alcanzar, me permito señalar, en primer lugar que la Reivindicación 15 incluye las etapas del método in vitro (etapas a y b) por lo tanto, incluye las características técnicas esenciales del método de la invención y por lo tanto, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

En el mismo sentido, la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad señala respecto a los resultados a alcanzar que: *“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*.²

De esta manera, es evidente que las reivindicaciones que reclaman resultados a alcanzar, son válidas a la luz de las directrices del MAP y de la Guía de la SIC citadas anteriormente, pues éstas son dependientes de la Reivindicación 1 que especifica las características estructurales esenciales de la proteína de unión al antígeno de la presente invención y además incluyen las etapas del método in vitro de la invención. Es decir, dichas reivindicaciones dependientes no pretenden reclamar cualquier método de detención *in vitro*, sino únicamente el método con las etapas A) y B) que incluyen una proteína de unión al antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1, que además cumplan con los resultados mencionados. Es por tal razón que dichas reivindicaciones que reclaman resultados a alcanzar deben ser analizadas bajo la premisa que son reivindicaciones **dependientes**, que *per se* ya incluyen las características esenciales de la invención, de tal forma que el objeto de protección de dichas reivindicaciones dependientes recaería no solamente en el resultado a alcanzar como tal, sino estaría limitado y en función necesariamente de lo contenido en la reivindicación independiente, es decir, de las características esenciales que delimitan el alcance de la invención.

v) Respecto de las Reivindicaciones 13 y 14, las cuales reclaman ácidos nucleicos y células que los expresan, me permito llamar la atención sobre el hecho de que la patentabilidad de la materia reclamada recae precisamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1, lo cual corresponde sin lugar a duda a los **elementos esenciales de la invención aquí reclamada**. Es decir, en tanto que el anticuerpo de la presente invención sea novedoso e inventivo, 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 hospedadoras 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

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, Sección 2.6.5.8.

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 (caracterizado estructuralmente por sus CDRs). 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.

De esta manera, las objeciones elevadas por el Examinador en su examen de fondo referidas a la falta de concisión y claridad 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.

3. a- la Examinadora señala que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención en tanto identifica 3 grupos:

- Grupo Inventivo 1: 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 y la composición farmacéutica que lo comprende;
- Grupo Inventivo 2: 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 y la composición farmacéutica que lo comprende;
- Grupo Inventivo 3: Anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencia SEQ ID NO: 86 y una VL de secuencia SEQ ID NO: 88 y la composición farmacéutica que lo comprende;

La Examinadora realiza un alineamiento de las secuencias reclamadas de la región variable de la cadena pesada y de la región variable de la cadena liviana, y concluye que no existe ninguna

relación entre los 3 grupos inventivos. De esta manera, ya que las secuencias no tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables y ya que el único concepto común correspondiente a la unión a HLA-2, no se considera inventivo puesto que ya ha sido divulgado previamente en el arte previo según US7595379 (D1), WO2005/056596 (D2).

SEQ ID NO:	50	68	14	86	104	32
50	100.00					
68	75.21	100.00				
14	62.39	60.17	100.00			
86	55.00	52.99	57.26	100.00		
104	51.28	50.86	47.41	66.10	100.00	
32	47.66	47.41	47.41	50.00	50.43	100.00

SEQ ID NO:	16	52	106	88	34	70
16	100.00					
52	90.99	100.00				
106	84.68	88.49	100.00			
88	61.47	60.55	62.39	100.00		
34	49.53	53.27	51.40	48.11	100.00	
70	48.11	50.00	50.94	45.71	82.24	100.00

b- En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 ha sido limitada y únicamente reclama una proteína de unión al antígeno, que comprende: (A) 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; (B) una VH y VL que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos, respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NOS: 50 y 52; o (C) una secuencia de aminoácidos con la SEC ID NOS: 54.

Sin embargo, pese a la drástica limitación de la Reivindicación 1, me permito manifestar que 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. Así las cosas, considero superada la objeción de la Examinadora a este respecto.

4. a- La Examinadora ha objetado el nivel inventivo de la presente invención, frente a lo divulgado en los documentos D1, D2, *"Recombinant antibodies with MHC-restricted peptide-*

specific, T-cell receptor-likes specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions”³ (D3) y US2010/0292160 (D4).

i) La Examinadora considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo monoclonal que comprende un sitio de unión al antígeno (D1, pág. 163), en donde el anticuerpo tiene secuencias esencialmente completas de cadena liviana y de cadena pesada. Adicionalmente D1 menciona que dichos anticuerpos pueden ser conjugados a un “agente bioactivo” que se une al antígeno y/o aumenta o media el efecto biológico deseado (D1, pág. 64) cualquiera de estos anticuerpos puede ser empleado en métodos y composiciones farmacéuticas (D1, pág. 63). Por otra parte, las secuencias de aminoácidos 22 y 27 tienen porcentajes de identidad del 91 y 96% respectivamente, con las secuencias de las cadenas liviana y pesada SEQ ID NO: 32 y 34 de la presente solicitud tal como se muestra en la alineación realizada por la Examinadora.

Sequence 22 from patent US 7595379
Sequence ID: [gb:ADA02388.1](#) Length: 141 Number of Matches: 1
► See [5 more titles](#)

Range 1: 1 to 123 GenFest Graphical

Score	Expect	Method	Identities	Positives	
225 bits (574)	7e-75	Compositional matrix adjust.	112/123 (91%)	116/123 (94%)	2

Query 1 QVQLQQSGPGLVPSQTLSTLCAIS**DDSVSSNSAAN**IRQSPSRGLEWLGRTYYSKNY 60
Subject 1 QVQLQQSGPGLVPSQTLSTLCAIS**DDSVSSNSAAN**IRQSPSRGLEWLGRTYY SKNY 60
Query 61 **RDYAVSVKSRITNPDSKNQPSLQINSVTPEDAVYYCAR**RLGGRF--D**AGQGT**MT 118
Subject 61 **RDYAVSVKSRITNPDSKNQPSLQINSVTPEDAVYYCAR**RLGGRF--D**AGQGT**VT 120
Query 121 VSS 121
Subject 121 VSS 123

Alineamiento 1

Sequence 27 from patent US 7595379
Sequence ID: [gb:ADA02393.1](#) Length: 157 Number of Matches: 1
► See [5 more titles](#)

Range 1: 1 to 108 GenFest Graphical

Score	Expect	Method	Identities	Positives	
212 bits (539)	1e-69	Compositional matrix adjust.	104/108 (96%)	108/108 (100%)	1

Query 1 DIQHTQSPSSLSASVGDRVTITC**ASQSISSYL**NYQKPKGKAPKLLI**YASSLQSDVPS** 60
Subject 1 DIQHTQSPSSLSASVGDRVTITC**ASQSISSYL**NYQKPKGKAPKLLI**YASSLQSDVPS** 60
Query 61 RFGSGSGSDFTLTISLQPEDPATYY**QQSYSTPLT**FGGKTVDIKR 108
Subject 61 RFGSGSGSDFTLTISLQPEDPATYY**QQSYSTPLT**FGGKTV+IKR 108

Alineamiento 2

Por lo tanto, la Examinadora señala que la diferencia entre la invención, y el anticuerpo de D1 es que el anticuerpo de la invención comprende una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HCDR1, HCDR2 y HCDR3 respectivamente y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC-CDR1, LCCDR2, LC-CDR3, respectivamente; o unas VH y

³Cyril J. Cohen et al., “Recombinant Antibodies with MHC-Restricted, Peptide-Specific, T-Cell Receptor-like Specificity: New Tools to Study Antigen Presentation and TCR-Peptide-MHC Interactions,” *Journal of Molecular Recognition* 16, no. 5 (September 2003): 324–32, doi:10.1002/jmr.640.

VL que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos respectivamente. De esta manera, el efecto es que se obtiene un anticuerpo anti- WT1 que se une al péptido RMFPNAPYL. Por lo tanto, el problema técnico que define la Examinadora es *“cómo modificar las cadenas variables del anticuerpo conocido en D1 para hacerlo específico para el péptido de secuencia RMFPNAPYL de la proteína WT1 asociada a HLA-A2.”*

Sin embargo, un receptor funcional TCR específico para el péptido (pWT126; RMFNAPYL) del antígeno -1 tumoral Wilms (WT1) presentado por las moléculas HLA-Clase I ya había sido divulgado previamente en D2 que enseña una molécula receptora de TCR que contiene una porción alfa de cadena y una porción beta de cadena, en donde la región alfa comprenden tres regiones determinantes de complementariedad CDRs. En consecuencia, 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, de acuerdo a lo divulgado en D2, e injertarlas en anticuerpos conocidos haciendo uso de medios técnicos conocidos para obtener anticuerpos que imitan la especificidad de receptores de células T, así como los métodos los divulgados en D1 (D1, pág. 66), para llegar así al objeto de la Reivindicación 1.

ii) Por otra parte la Examinadora considera que D3 es el arte previo más cercano al método de la Reivindicación 15, ya que divulga la detección de complejos específicos HLA-A2 por los anticuerpos tipo TCR (D3, pág. 328, Fig. 2) que capacita la cuantificación directa de los complejos así como la detección *in situ* de los complejos en las superficies de las células que presentan el antígeno (D3, pág. 324, Resumen). La detección se lleva a cabo mediante la unión de los anticuerpos tipo TCR o de los fragmentos Fab a las células presentadoras (Pág. 327, Figura 1) y la posterior visualización empleando un anti Fab Humano unido a FITC (D3, pág. 327, Figura 1).

Por consiguiente, la diferencia entre el procedimiento definido en D3 y el método de la Reivindicación 15 es que la presente solicitud hace referencia a la detección del antígeno WT1. De este modo, el efecto es que puede detectar células T CD8+ citotóxicas que son capaces de matar a las células tumorales positivas para WT1. Por lo tanto, el problema técnico se define *“cómo modificar el método divulgado en D3 para obtener uno alternativo para la detección del antígeno WT1.”* Sin embargo, un método para la determinación de la presencia de una cantidad de un linfocito T citotóxico CD8+ (CTL) específico ya había sido divulgado previamente en D4, que enseña un método que comprende (a) reaccionar un complejo del péptido WT1 y una molécula HLA-A3303 con una muestra del sujeto (D4, pág. 13, párr. [0067]) y (b) determinar la presencia de una cantidad del complejo de reconocimiento de CTL contenida en una muestra,

donde el complejo puede ser etiquetado a través de un marcador fluorescente radioactivo (D4, pág. 13, párr. [0068]).

En consecuencia la persona medianamente versada en la materia incluiría anticuerpos tipo TCR contra el antígeno WT1 divulgados en D4 en el procedimiento de detección de complejos específicos HLA-A2 por anticuerpos tipo TCR divulgado en D3, para llegar así al objeto de la Reivindicación 15 de la solicitud.

b- i) En primer lugar me permito señalar que la presente invención reclama proteínas de unión a antígenos que se unen específicamente a epítomos de un complejo péptido/HLA-A2 en particular un péptido WT-1 (RMFPNAPYL).

En particular, la presente invención reclama una proteína de unión al antígeno, que comprende:

(A) 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;

(B) una V_H y V_L que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos, respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NOs: 50 y 52; o

(C) una secuencia de aminoácidos con la SEC ID NOs: 54.

Tal y como se evidencia en la nueva Reivindicación 1, las secuencias 32 y 34 que la Examinadora usa para realizar el alineamiento con las secuencias del arte previo, fueron eliminadas, en este sentido, considero superada la objeción de la Examinadora que señala lo siguiente:

“(…) las secuencias de aminoácidos 22 y 27 tienen porcentajes de identidad del 91 y 96% respectivamente, con las secuencias de las cadenas liviana y pesada SEQ ID NO: 32 y 34 de la presente solicitud (…)”

Teniendo clara la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁴. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el*

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "a posteriori"), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución" (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

La Examinadora señala que el arte previo más cercano a la invención es D1. Sin embargo, ignora el hecho de que 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, ya que dicho documento aborda un problema técnico diferente al de 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.

Así las cosas, me permito señalar que la Guía de la SIC señala que "El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante"⁵. Lo que no sucede en este caso, ya que la Examinadora toma un documento que busca solucionar un problema técnico diferente.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

En primer lugar, me permito resalta nuevamente que las secuencias SEQ ID NO: 32 y 34, usada para realizar la comparación fueron completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo tanto la comparación realizada por la Examinadora pierde validez.

Adicionalmente, la proteína de unión a antígeno de la presente invención ha sido limitada, a una proteína de unión a antígeno que comprende: HC-CDR1, HC-CDR2 y HC-CDR3, con las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOs: 38, 39 y 40, y LC-CDR1, LC-CDR2 y LC-CDR3, con las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOs: 44, 45 y 46; (B) una VH y VL que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos, respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NOs: 50 y 52; o (C) una secuencia de aminoácidos con la SEC ID NOs: 54.

⁵ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5.1, páginas 131-134

Ahora bien, con dicha limitación en la Reivindicación 1, observamos que las SEQ ID NOs: 50 y 52 que aún están presentes en la presente invención presentan menos de un 50% de homología con las secuencias de D1, de esta manera dicho documento no afecta la patentabilidad de la presente invención y las diferencias entre la invención y D1 es la estructura del anticuerpo en sí, por lo tanto, la presente invención no presenta similitudes con el arte previo que la Examinadora considera como el más cercano.

Aun así, en caso que D2 fuera el documento más cercano a la invención, éste no divulga los anticuerpos de la invención, ni estructuras semejantes a las aquí reclamadas.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Las proteínas de unión a antígenos de la invención son capaces de marcar las proteínas citosólicas/intracelulares, en particular la oncoproteína WT1. Los anticuerpos descritos se dirigen a un complejo péptido / CMH ya que normalmente aparecen en la superficie de una célula seguido del procesamiento de antígenos de la proteína WT1 y de su presentación por la célula. A este respecto, los anticuerpos imitan a los receptores de células T en el que los anticuerpos tienen la capacidad de reconocer específicamente y unirse a un péptido de una manera restringido por el CMH, es decir, cuando el péptido se une a un antígeno del CMH. El complejo péptido / CMH recapitula al antígeno ya que sería como si apareciera normalmente en la superficie de una célula seguido del procesamiento y presentación de antígenos de la proteína WT1 a una célula T.

Adicionalmente, el Ejemplo 8 muestra que los anticuerpos de la invención son capaces de reducir drásticamente la carga tumoral.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La Examinadora señala que, el problema técnico de la presente invención es 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."

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Evidentemente, el arte previo citado por el Despacho no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la presente invención sin

ambigüedad alguna, D1 no llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar las composiciones de la presente solicitud, utilizando las secuencias de aminoácidos y de polinucleótidos comprendidos en ésta, y mucho menos a obtener los resultados sorprendentes que se describen en los Ejemplos.

Es más, tal y como lo señalé D1 no divulga anticuerpos estructuralmente similares a lo de la presente invención.

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: CDR1 α : SSYSPS; CDR2 α : Y TSAATL; CDR3 α : VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste en SPFSGGGADGLT; CDR1 β : DFQATT; CDR2 β : SNEGSKA; CDR3 β : 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.

ii) Ahora bien, la Examinadora incluye a D3, y considera que afecta el método de la Reivindicación 15, en este sentido me permito aclarar que D3 da a conocer un nuevo enfoque que permite la cuantificación directa del número de complejos de MHC-péptido como así como la detección *in situ* del complejo de la superficie de las APC después de que ocurre naturalmente procesamiento intracelular activo del agente cognado. Del mismo modo, permite detectar los anticuerpos Fab-TCR y los complejos HLA-A2 producidos bajo condiciones fisiológicas de procesamiento de antígeno. Sin embargo, D3 no describe los anticuerpos específicos de la presente invención, y por lo tanto, los anticuerpos utilizados en el método descrito en esta publicación no se unen específicamente a un péptido WT1.

iii) Por otra parte, D4 da a conocer un péptido que consta de 9 aminoácidos contiguos de una proteína WT1 en el que un aminoácido en la posición 2 de la secuencia de aminoácidos se selecciona entre Ala, Ile, Leu, Val, Phe, Tyr, Ser y Asp, y un aminoácido en la posición 9 de la secuencia de aminoácidos es Arg, útiles en el tratamiento de cáncer, y un método para la determinación de la presencia de WT1-específica CLT en un HLA-A*3303-positivos. Sin embargo, el método de D4 incluye un anticuerpo diferente al que se incluye en el método de la presente invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D3 y D4, desarrollaría el método de D3 incluyendo el péptido de D4, que no se corresponde con el método de la invención.

Finalmente, me permito señalar que 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.⁶ 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**⁷. Por lo tanto y en vista de que ninguno de D1 a D4 describe el anticuerpo aquí reclamados y mucho menos que dicho anticuerpo tenga la capacidad de unión al epítipo 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-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.

5. 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

⁶Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁷ Ibidem. Sección 10.8.1.

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 23 reivindicaciones.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una proteína de unión al antígeno, que comprende:
 - (A) 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;
 - (B) una V_H y V_L que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos, respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NOs: 50 y 52; o
 - (C) una secuencia de aminoácidos con la SEC ID NOs: 54.
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. La proteína de unión al antígeno 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, que se une específicamente a un péptido WT1 tiene la secuencia de aminoácidos RMFPNAPYL.
6. La proteína de unión al antígeno 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; y
 - (ii) Las secuencias de nucleótidos cuarta, quinta y sexta seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 47, 48 y 49; o
 - (B) Una primera y segunda secuencias de nucleótidos seleccionados del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 51 y 53; o
 - (C) una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 55.
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 una proteína de unión al antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1 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 proteína de unión al antígeno 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 proteína de unión al antígeno 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 NO: 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 donde la proteína de unión al antígeno es 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.
20. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico de las Reivindicaciones 9 u 11.
22. 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.
23. 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.
