

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax: 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
RESPUESTA REQUERIMIENTO ART. 45
EXP: 14-012252



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS Y ASOCIADOS

Señor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-012252-00003-0000
Fecha: 2015-10-30 13:16:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10
JV

Asunto	:	No. de Radicación	14-012252
Trámite	:	Patente de Invención	011
Evento	:	Registro	379
Actuación	:	Respuesta a	519
		Requerimiento	
		Artículo 45.	

Oficio	:	10126
Folios	:	06
Anexos	:	0

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando como apoderado de THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, solicitante de la creación denominada "RECEPTORES COESTIMULADORES DE CAMBIO", por medio de este documento doy respuesta en tiempo oportuno al Oficio No. 10126, notificado por fijación en lista de fecha 01 de Septiembre de 2015, de conformidad con lo establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, en los siguientes términos.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

Modificación del capítulo reivindicatorio

Se informa a ese Despacho que se junta un nuevo pliego reivindicatorio que no amplía el alcance inicialmente planteado y que tiene pleno sustento en la descripción:

Todas las reivindicaciones se han modificado en el presente documento. Las reivindicaciones 2 - 6 y 8 han sido canceladas .

La solicitante ha modificado la reivindicación 1 así:

"proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio, en el que dicho primer dominio se selecciona entre el grupo que consiste en CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, CTLA -4, LAG-3, y PD-1, en el que dicho segundo dominio se selecciona de entre el grupo que consiste en CD27, ICOS, CD137 (4-1BB), y TCRzeta."

Los primeros dominios tienen soporte en la descripción en la página 17, líneas 17-20 de la solicitud internacional.

Los segundos dominios están soportados en la descripción en la página 18, líneas 4 a 6 de la solicitud internacional.

La nueva reivindicación 2 se modificó así:

"proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio, en el que dicho primer dominio se selecciona entre el grupo que consiste en CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3 y PD -1, en el que dicho segundo dominio se selecciona de entre el grupo que consiste en CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-1BB), y TCRzeta. "

Los primeros dominios tienen soporte en la descripción en la página 17, líneas 17-20 de la solicitud internacional.

El soporte para los segundos dominios se encuentra en la descripción en la página 18, líneas 4 a 6 de la solicitud internacional. "

La nueva reivindicación 3 menciona:

"proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio, y en el que dicho primer dominio y segundo dominio se seleccionan respectivamente del grupo que



consta de BTLA y ICOS; PD-1 y CD28; PD-1 y ICOS; y PD-1 y CD27."

El soporte para esta modificación se pueden encontrar en la página 18, líneas 15-28, página 33, líneas 9-16 y página 40, líneas 5-8 de la solicitud internacional.

La reivindicación 3 (nueva reivindicación 4) se modificó así:

"un dominio transmembrana seleccionado del grupo que consiste en CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3, PD-1, CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-1BB), y TCRzeta. "

El soporte para esta modificación se puede encontrar en la página 17, líneas 17-20, página 18, líneas 4-6, 15-28, página 33, líneas 9-16 y páginas 40, líneas 5-8 de la solicitud internacional .

Las reivindicaciones 7, 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 4, 5, 6 y 7) fueron modificadas para depender de cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

La reivindicación 11 (nueva reivindicación 8) se modificó a los productos para uso de reclamaciones y reciten que el:

"CAR comprende un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo específico seleccionado del grupo que consiste en CD19, CD20 y CD37."

El soporte de esta modificación se puede encontrar en la página 26, líneas 25 a 26 de la solicitud internacional.

Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El examinador en el Oficio 10126 menciona que *"el objeto de las reivindicaciones 10-12 no es patentable de acuerdo con el Art citado, pues se refiere a métodos de tratamiento"*.

Frente a este argumento se informa a ese Despacho que se ha modificado el capítulo reivindicatorio eliminando todas las referencias a métodos de tratamiento por lo que la presente objeción debe tenerse por superada.



Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El Oficio 10126 menciona que capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión:

Las reivindicaciones 1-6 no son claras puesto que mencionan una proteína de fusión, la cual no se encuentra caracterizada estructuralmente, lo cual no permite distinguir el objeto de la invención del estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante mencionar las características estructurales de la proteína de fusión, es decir, por medio de las SEQ ID No que conforman dicha proteína de fusión.

Las reivindicaciones 1-2, 4-9 no son claras puesto que mencionan "donde dicho primer dominio es un polipéptido que está asociado con una señal negativa y dicho segundo dominio es un polipéptido que está asociado con una señal positiva", "un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo específico y un dominio intracelular de la cadena CD3-zeta", lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no define la proteína de fusión por sus características estructurales, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Atendiendo las sugerencias realizadas por el Examinador, el solicitante ha realizado la modificación a la forma de reivindicar la proteína de fusión mediante sus características estructurales plenamente definidas y de conocimiento normal por el técnico medio versado en la materia al incluir el nombre técnico de los dos dominios.

Adicionalmente se han eliminado las referencias a resultados a alcanzar y se han reemplazado por las características definidas de los dos dominios.

Se observa que no es necesario identificar más a profundidad la proteína ya que una definición por medio de la secuencia restringiría injustificadamente la materia objeto de la invención. Una comparación de las modificaciones en el capítulo se observan en la siguiente tabla:



Reiv. Originales	Reiv. Modificadas
1. Una proteína de fusión que comprende un primer dominio y un segundo dominio, en el que dicho primer dominio es un polipéptido que se asocia con una señal negativa y dicho segundo dominio es un polipéptido que se asocia con una señal positiva.	1. Una proteína de fusión que comprende <u>un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio</u> , en donde dicho primer dominio es <u>seleccionado del grupo que consiste de CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, CTLA-4, LAG-3, y PD-1, en donde dicho segundo dominio es seleccionado de un grupo que consiste de CD27, ICOS, CD131 (4-1BB) y TCRzeta.</u>
2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en el que dicho primer dominio es al menos una porción del dominio extracelular del polipéptido que se asocia con una señal negativa y dicho segundo dominio es al menos una porción del dominio intracelular del polipéptido que es asociada con una señal positiva.	2. Una proteína de fusión que comprende <u>un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un dominio secundario</u> , en donde dicho primer dominio es <u>seleccionado del grupo que consiste de CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3 y PD-1, en donde dicho dominio secundario es seleccionado del grupo que comprende CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-1BBB) y TCRzeta.</u>
3. La proteína de fusión de la reivindicación 1, que comprende además un dominio transmembrana.	3. Una proteína de fusión que comprende <u>un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio</u> , y en donde dicho primer dominio y segundo dominio, y en donde dicho primer y segundo dominio son respectivamente seleccionados del grupo que <u>consiste de BTLA y ICOS; PD-1 y CD28; PD-1 y ICOS ; y PD-1 y CD27.s</u>
4. La proteína de fusión de la reivindicación 3, en el que dicho dominio transmembrana es el dominio transmembrana del polipéptido que se asocia con una señal negativa o el dominio transmembrana del polipéptido que se asocia con una señal positiva.	4. La proteína de fusión de <u>cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un dominio transmembrana seleccionado del grupo que consiste de CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3 y PD-1, CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-1BBB) y TCRzeta.</u>
5. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido que se asocia con una señal negativa se selecciona entre el grupo constituido por CTLA4, PD-1 y BTLA.	5. Una célula diseñada para expresar la proteína de fusión de <u>cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.</u>
6. La proteína de fusión de la	6. La célula de la reivindicación 5 que además <u>comprende un CAR (Receptor de antígeno quimérico).</u>



Reiv. Originales	Reiv. Modificadas
reivindicación 1, en donde dicho polipéptido que se asocia con una señal positiva se selecciona entre el grupo que consiste en CD28 y ICOS.	<u>en donde dicho CAR comprende un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo específico seleccionado a partir del grupo que consiste de CD19, CD20, y CD37, y un dominio extracelular de la cadena CD3-zeta.</u>

En este sentido se han definido técnicamente las proteínas de fusión, las células diseñadas, el vector y la célula T reclamadas. De igual forma se han subsanado las objeciones realizadas sobre referencias a resultados a alcanzar y se han cancelado las expresiones poco claras, de esta forma atendiendo a todas las sugerencias del Sr. Examinador en el examen de fondo 10126.

Examen de Patentabilidad - Novedad

El Examinador menciona que la reivindicación 1 se ve afectada por el siguiente documento:

D1, Dennehy KM1, Elias F, J Immunol; *"Cutting edge: monovalency of CD28 maintains the antigen dependence of T cell costimulatory responses"*. 17/Mayo/2006

De la siguiente manera:

Las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer una proteína de fusión que comprende un primer dominio y un segundo dominio, donde las construcciones son bivalentes de CD28 mediante la fusión de los dominios extracelulares de CTLA-4 o CD80 con los dominios intracelulares de CD28 (Pág. 5726, Col. izq., Fig. 1).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2-9 no mencionan alguna característica que haga nuevo la proteína de fusión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Frente a esto, la solicitante desea manifestar que D1 describe una molécula química con un dominio extracelular CTLA-4 o CD80 y un dominio intracelular de CD28. D1



utiliza la molécula quimérica para estudiar el efecto de ligación de valencia de CD28 sobre la coestimulación.

El documento D1, sin embargo, no enseña o sugiere una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio seleccionado del grupo que consiste en CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, CLTA-4, LAG-3, y PD-1 y una dominio intracelular que comprende un segundo dominio seleccionado de entre el grupo que consiste en CD27, ICOS, CD137 (4-1BB), y TCRzeta según la reivindicación 1.

D1 tampoco enseña o sugiere una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio seleccionado del grupo que consiste en CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3, y PD-1 y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio seleccionado del grupo que consiste en CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-1BB), y TCRzeta como la divulgada en la nueva reivindicación 2.

D1 no enseña o sugiere una proteína de fusión que comprende un primer dominio y segundo dominio que son respectivamente seleccionados del grupo que consiste en BTLA y ICOS; PD-1 y CD28; PD-1 y ICOS; y PD-1 y CD27 como se cita en la nueva reivindicación 3.

La presente invención además se refiere a un receptor de la proteína de fusión que cuando se presenta en una célula puede convertir una señal negativa externa en una señal positiva dentro de la célula lo cual no es siquiera abordado por el documento citado. Por su parte, **D1 no describe una proteína quimérica con los dominios primero y segundo según la reivindicación 1 y las nuevas reivindicaciones 2 y 3.**

De acuerdo con D1, las proteínas de fusión que se divulgan comprenden los antígenos CD80/CD28/CTLA4 para la coestimulación de las líneas celulares, sin embargo, este documento es totalmente silencioso sobre proteínas de fusión con un primer dominio y segundo dominio seleccionado a partir de los antígenos definidos en las reivindicaciones. Así las cosas, no es cierto que la misma materia de la presente invención haya sido revelada por el documento D1 ya que ni la estructura de la proteína de fusión, sus componentes, ni su funcionalidad había sido divulgada previamente.

Adicionalmente, en dicho documento citado, se menciona que no hay claridad sobre la ligación de anticuerpos sobre proteínas de fusión con CD28lg (“...We note that some



other conventional Abs bivalently ligate CD28lg fusion proteins (9, 10). But it is not clear whether this observation also holds true for binding of these Abs to cell surface-bound CD28..."); por lo que es claro que dicho documento no es útil como punto de partida para el desarrollo de la presente invención que determina no solo que la proteína es capaz de convertir una señal negativa en una positiva dentro de la célula, sino que además aumenta la respuesta inmune mediante la expresión en Células T de las proteínas de fusión reivindicadas hecho que no estaba revelado ni era evidente a partir de la lectura de D1.

Así las cosas, D1 no enseña ni sugiere una célula diseñada para expresar la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-3; una célula de ingeniería genética para expresar un CAR y la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-3; o una célula T obtenida mediante ingeniería genética para expresar la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3. Por lo tanto, las reclamaciones son patentables sobre D1.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

De Usted,

Señor Superintendente,


JUAN CARLOS CUESTA Q.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S.J.

Proyectado por: GAG



Reivindicaciones Modificadas

1. Una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio, en donde dicho primer dominio es seleccionado del grupo que consiste de CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, CTLA-4, LAG-3, y PD-1 y en donde dicho segundo dominio es seleccionado de un grupo que consiste de CD27, ICOS, CD131 (4-IBB) y TCRzeta.

2. Una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un dominio secundario, en donde dicho primer dominio es seleccionado del grupo que consiste de CD94, CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3 y PD-1 y en donde dicho dominio secundario es seleccionado del grupo que comprende CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-IBBB) y TCRzeta.

3. Una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular que comprende un primer dominio y un dominio intracelular que comprende un segundo dominio y en donde dicho primer y segundo dominio son respectivamente seleccionados del grupo que consiste de BTLA y ICOS; PD-1 y CD28; PD-1 y ICOS ; y PD-1 y CD27.

4. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un dominio transmembrana seleccionado del grupo que consiste de CD94,



CD160, CD161, CD244, BTLA, LAG-3 y PD-1, CD27, CD28, ICOS, CD137 (4-IBBB) y TCRzeta.

5. Una célula diseñada para expresar la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. La célula de la reivindicación 5 que además comprende un CAR (Receptor de antígeno quimérico), en donde dicho CAR comprende un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo específico seleccionado a partir del grupo que consiste de CD19, CD20, y CD37, y un dominio extracelular de la cadena CD3-zeta.

7. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica dicha proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. La célula T diseñada para expresar un proteína de fusión de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha célula T es además genéticamente diseñada para expresar un (CAR) receptor quimérico de antígeno, en donde dicho CAR comprende un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo específico seleccionado del grupo que consiste de CD19, CD20 y CD37 y un dominio intracelular de cadena C3-zeta.

9. La célula T de la reivindicaciones 8, en donde la célula T es un célula T autóloga.