

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-085781- -00007-0000

Fecha: 2015-10-02 15:20:56 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

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

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera

Barranquilla
Gina De Ucheona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 14-085.781

Solicitud de patente de invención titulada: "PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS"

Solicitante: DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

Nuestra Ref.: P2014/000050

RESPUESTA AL OFICIO No. 5240, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 021

DE FECHA 26 DE MAYO 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 de prórroga 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 1 a 9, 11 a 30 y 33 a 47;
- las nuevas Reivindicaciones 6 a 8; corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10, 31 y 32, respectivamente;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 1 a 5 y 9, que encuentran soporte en las páginas 28 a 32, y en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo;

- el término "*péptido*" fue remplazado por "*anticuerpo o fragmento de anticuerpo*", lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 28 y 33 a 37.

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- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 28 y 33 a 47 reclaman métodos de tratamiento, usos o un segundo uso, lo cual es materia no patentable.

b- Considero superada dicha objeción, en tanto estas reivindicaciones 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 1 a 7 y 11 a 16 reclaman un péptido que no se encuentra definido por su estructura; correspondiente a su secuencia de aminoácidos, la cual debe ser referenciada en cada reivindicación por su SEQ ID NO: y se debe adjuntar como un anexo de acuerdo con el estándar 25 de PCT. Adicionalmente, si dicho péptido es un anticuerpo, éste debe caracterizarse mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada, o las secuencias de los 6 CDRs que conforman ambas cadenas;
- las Reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 y 29 no encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo ya que hacen referencia a sustituciones de 5 o menos aminoácidos conservados en unas secuencias específicas en las regiones de complementariedad (CDRs) pero no definen los aminoácidos específicos en dichas sustituciones o las posiciones en las secuencias donde ocurren dichas sustituciones;
- las Reivindicaciones 1 a 7, 11 a 19, 21, 23, y 29 hacen referencia al Capítulo Descriptivo según la expresión "*mostrado en la Tabla 1*", lo cual no es aceptado;
- las Reivindicaciones 7, 17, 19, 21, 23 y 29 no encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, pues se refieren a las regiones marco (FRs) de una secuencia empleando porcentajes de identidad. La Examinadora también recuerda que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere;

- las Reivindicaciones 9 y 26 reclaman una composición que contiene un agente terapéutico contra el cáncer, pero no especifican a qué tipo de compuesto o molécula se hace referencia;
- las Reivindicación 25 emplea la expresión: *"el péptido se une inmuno-específicamente"*, que constituye un resultado a alcanzar y no define la composición o el método por sus características esenciales.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 9, 11 a 30 y 33 a 47, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, la nueva Reivindicación 1, reclama *"una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une inmuno-específicamente al polipéptido A relacionado con el MHC clase I (MICA), donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL)"*, adicionalmente la Reivindicación 1 define estructuralmente el anticuerpo o fragmento de anticuerpo con sus respectivas regiones determinantes de complementariedad (CDRs) tanto para la región de cadena variable pesada como para la región de cadena variable ligera. De esta manera considero superadas las objeciones referentes a la estructura, ya que la Reivindicación 1 se encuentra completamente definida por sus características estructurales esenciales.

iii) Por otra parte, en cuanto a los anticuerpos de la presente invención y los porcentajes de homología, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse extensas o de poca claridad. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los anticuerpos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

En el presente caso, la estructura del anticuerpo está completamente definido por sus CDRs de cadena pesada y cadena ligera, adicionalmente cada uno de ellos se define mediante sus SEQ ID

NOs tal como lo define la Reivindicación 1. De esta manera, dichos anticuerpos se encuentran totalmente definidos estructuralmente y considero superada cualquier objeción referente.

iv) A su vez, las expresiones que hacían referencia al Capítulo Descriptivo, por ejemplo *"mostrado en la Tabla 1"*; fueron eliminadas completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

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 6 grupos inventivos tal y como muestro a continuación:

- Grupo Inventivo 1: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a MICA, en el que el péptido contiene: una cadena VH con la SEQ ID NO: 149 y una cadena VL con la SEQ ID: 151, o una cadena VH con la SEQ ID NO: 168 y una cadena VL con la SEQ ID: 170, o una cadena VH con la SEQ ID NO: 204 y una cadena VL con la SEQ ID: 206, o una cadena VH con la SEQ ID NO: 222 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 224;
- Grupo Inventivo 2: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a MICA, en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 2 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 11;
- Grupo Inventivo 3: Una composición que comprende un péptido que se une específicamente a MICA, en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 195 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 202;
- Grupo Inventivo 4: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a la angiopoyetina (Ang), en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 20 y una cadena VL con la SEQ ID: 29, una cadena VH con la SEQ ID NO: 38 y una cadena VL con la SEQ ID: 47 o una cadena VH con la SEQ ID NO: 56 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 65;
- Grupo Inventivo 5: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a Ang, en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 74 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 83;
- Grupo Inventivo 6: Una composición que contiene un péptido que se une inmuno-específicamente a Ang, en el que el péptido contiene una cadena VH con la SEQ ID NO: 222 y una cadena VL con la SEQ ID NO: 224.

La Examinadora argumenta que las características de los grupos inventivos 1 a 6 definen materia sin ninguna relación técnica, debido a que:

A) De acuerdo al Capítulo Descriptivo, los grupos inventivos 1 a 3 hacen referencia a un anticuerpo anti-MICA, mientras que los grupos inventivos 4 a 6 hacen referencia a un anticuerpo anti-Angiopoyetina-2 (Capítulo Descriptivo pág. 28 a 33, Tabla 1).

B) Al realizar un alineamiento de las secuencias de las cadenas reclamadas, los porcentajes de identidad evidencian que no todas tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas. Los grupos de secuencias de cadena liviana que comparten una estructura común son las SEQ ID NO: 149, 168, 204 y 222 o las SEQ ID NO: 56, 38 y 20. De igual manera los grupos de secuencias de cadena pesada que comparten una estructura común son las SEQ ID NO: 170, 151, 206 y 224 o las SEQ ID NO: 65, 47 y 29.

Adicionalmente, la Examinadora considera que el concepto común inventiv de "la actividad de los anticuerpos" ha sido anticipado previamente en US2005/0233391 (D1), "*Therapy-induced antibodies to MHC class I chain related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity*"¹ (D2), US 2006/0246071 (D3), "*Active immunotherapy induces antibody responses that target tumor angiogenesis*"² (D4) y US2009/022644 (D5).

b- En conexión con esta objeción, me permito señalar que la presente invención fue limitada al Grupo Inventivo 1 definido por la Examinadora, que corresponde a una composición que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a MICA, definida con sus respectivos SEQ ID NOs. 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 de la presente invención, frente a lo divulgado en los documentos D1 a D5.

i) La Examinadora considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga métodos de diagnóstico y tratamiento para el cáncer, y métodos para monitorear el avance del cáncer, los cuales involucran ensayos para el polipéptido MIC

¹Jinushi M. et al. (2006). Therapy-induced antibodies to MHC class I chain related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103 (24), p. 9190-9195.

²Schoenfeld J. et al., (2010), Active Immunotherapy Induces Antibody Responses That Target Tumor Angiogenesis, *Cancer Research*, 70 (24), p. 10150-10160, doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1852.

soluble ya sea MICA o MICB o ambos derivados de tumores en una muestra de un sujeto. La Examinadora señala que estos ensayos pueden ser implementados con un agente de unión a un polipéptido MIC tal como un anticuerpo anti-MIC o un receptor NKG2D (D1, pág. 1, Resumen 57). Adicionalmente la Examinadora indica que D1 divulga una composición proteica empleada para identificar polipéptidos solubles enlazados a MIC (D1, pág. 8, párr. 0073), la cual en ciertas realizaciones puede incluir moléculas que comprenden entre 1 a 385 residuos de aminoácidos (D1, pág. 8, párr. 0074).

La Examinadora considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la solicitud hace referencia a una composición que comprende un péptido que se une inmuno específicamente a MICA. Por lo tanto, define el problema técnico *"cómo obtener una composición alternativa a la del documento D1"*.

Sin embargo, el uso anticuerpos inducidos terapéuticamente anti-MICA (D2, pág. 9191, Fig.2) ya había sido divulgado previamente en D2, que divulga resultados en supresión inmunológica regulada cascada abajo por la expresión superficial de NKG2D. De igual manera, D2 demuestra cómo algunos pacientes responden al bloqueo del antígeno 4 asociado a linfocitos T-citotóxicos irradiados letalmente en células tumorales autologas modificadas para secretar factores estimuladores de colonia de macrófagos del tipo granulocitos generando altos títulos de anticuerpos contra MICA, donde las reacciones humorales resultantes están asociadas con una reducción de la MICA soluble circulante (sMICA) y el incremento de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T CD8+ citotóxicos (D2, pág. 9190, Resumen). Asimismo, D2 enseña anticuerpos Anti-MICA inducidos por la vacunación que disminuyen los niveles de la proteína soluble MICA (sMICA) promoviendo una presentación cruzada eficiente de las células de melanoma que expresan MICA (D2, pág. 9194, Resultados: Anticuerpos Anti-MICA inducidos por vacunación) y la inmunoterapia inducida con anticuerpos anti-MICA que resulta en la lisis celular dependiente del sistema complemento (D2, pág. 9194, Fig. 6).

ii) Por otra parte la Examinadora considera D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 7, por las razones mencionadas anteriormente, y argumenta que la diferencia entre la Reivindicación 7 y la composición de D1 consiste en que la solicitud hace referencia a un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene una cadena de VH con la SEC ID NO: 2, 149, 168, 186, o 204 y una cadena VL con la SEC ID NO: 11, 151, 170, 189, o 206. También considera que el efecto técnico asociado a tal diferencia es la unión con alta afinidad a MICA y a células tumorales CD14+, el impedimento de la inhibición del receptor crítico NKG2D en células NK humanas y el restablecimiento de la función tumoral vía NKG2D. De este modo define el problema técnico objetivo como *"cómo obtener una composición como la divulgada en D1, empleando secuencias de anticuerpos alternativas"*.

Sin embargo, anticuerpos inducidos terapéuticamente anti-MICA ya habían sido divulgados previamente en D2. Ahora bien, aunque las secuencias de los anticuerpos divulgadas en la solicitud son diferentes de las secuencias divulgadas en D2, el efecto técnico asociado a dichos anticuerpos es el mismo al de la invención.

iii) Por otra parte, La Examinadora considera a D3 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 11, ya que divulga agentes de unión a Ang-2 inhibiendo la angiogénesis tumoral, reduciendo el crecimiento del tumor y los mecanismos para lograrlo, que pueden incluir la inhibición de la unión de Ang-2 a su receptor Tie2 y la consecuente inhibición de la señalización por Tie2 (D3, pág. 17, párr. 0013). Adicionalmente D3 divulga una composición que contiene un anticuerpo Anti-Ang-2 (D3, pág. 19, Párr. 0039) que puede comprender una secuencia de aminoácidos para la cadena pesada que tiene unos CDRs mostrados en la Tabla 11 (D3, pág. 17, párr. 0015) y unas secuencias de aminoácidos de la cadena liviana que tienen unos CDRs mostrados en la tabla 12 (D3, pág. 17, párr. 0017).

La Examinadora considera que la diferencia entre la Reivindicación 11 y la composición divulgada en D3 consiste en que la solicitud hace referencia a un péptido que se une inmunoespecíficamente a Ang. Por lo tanto, define el problema técnico *"cómo obtener una composición alternativa a la del documento D3"*. Sin embargo, los anticuerpos para Ang-1 y Ang-2 que bloquean la señalización mediada por Tie-2, la formación del tubo celular endotelial y la quimiotaxis de macrófagos ya habían sido divulgados previamente en D4 que divulga la inhibición de la señalización VEGF con anticuerpos o pequeñas moléculas que alcanza beneficios clínicos en diversas malignidades sólidas (D4, Pág. 10150, Resumen), y enseña, una inhibición de los circuitos inmunosupresivos con una terapia inducida por anticuerpos anti-citoquinas angiogénicas que podría permitir el incremento de la infiltración intratumoral de las células efectoras activas CD4+ y CD8+ (D4, Pág. 10158, Discusión).

iv) Finalmente, la Examinadora considera que D5 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 17, ya que divulga agentes específicos de unión, como anticuerpos humanizados que se unen a Ang-1 y/o Ang-2. Adicionalmente se relaciona un método para producir anticuerpos de alta afinidad Ang-1 y Ang-2 a través de la inmunización de un humano con Ang-1 o 2 o con fragmentos de estas (D5, pág. 15, párr. 0035), para modular o inhibir la actividad de la Ang-2 al administrar uno o más agentes específicos de la invención (D5, pág. 15, párr. 0025). También divulga una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable., y dicha composición puede comprender un anticuerpo (D5, pág. 15, párr. 0024), donde el agente específico de unión comprende una cadena pesada con un CDR1 con la SEQ ID NO: 18; un CDR2 de cualquiera de las SEQ ID NO: 26, 27, 28 o 29 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 34, 35, 37, 38 o 39 (D5, pág. 15, párr. 0029 y 0030) y donde el agente específico de

unión que comprende una cadena liviana con un CDR1 de cualquiera de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, un CDR2 de cualquiera de las SEQ D NO: 27,30 y 31 y un CDR3 de cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 36, o 40 (D5, pág. 15, párr. 0031 a 0033).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y la composición de D5 consiste en que la solicitud hace referencia a una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de un anticuerpo con una cadena pesada con la SEQ ID NO: 20 y una cadena liviana con la SEQ ID NO: 29. Además, el efecto que logra el incluir un anticuerpo o fragmento de un anticuerpo con la cadena pesada SEQ ID NO: 20 y la cadena liviana SEQ ID NO: 29 es la unión con alta especificidad a Ang 1, 2 y 4. Por lo tanto, el problema técnico objetivo es *"cómo obtener una composición como la divulgada en D5, empleando secuencias de anticuerpos alternativas"*. Sin embargo, un método para producir anticuerpos de alta afinidad Ang-1 y Ang-2 a través de la inmunización de un humano con Ang-1 o 2 o con fragmentos de éstas también había sido divulgado previamente de D5, que enseña también una composición farmacéutica que comprende un agente específico de unión y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable donde dicha composición farmacéutica puede comprender un anticuerpo (D5, pág. 15, párr. 0024).

Ahora bien aunque las secuencias de los anticuerpos divulgadas en la solicitud son diferentes de las secuencias divulgadas en D5, el efecto técnico asociado a dichos anticuerpos es el mismo al de la invención.

b- i) En primer lugar, me permito señalar nuevamente que la presente invención reclama *"una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une inmuno-específicamente al polipéptido relacionado con el MHC clase I secuencia A (MICA), donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL)"*. De igual manera, vale la pena recordar las drásticas modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde se eliminan por completo las reivindicaciones referentes a los anticuerpos Ang-2, por lo que no hay nada en D3, D4 y D5 que afecte a los anticuerpos de la presente invención. De este modo únicamente vale la pena resaltar el nivel inventivo de la presente invención sobre los documentos D1 y D2.

ii) Ahora bien, con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la aproximación para la

evaluación del nivel inventivo de método “problema-solución”, que utiliza la SIC según los lineamientos de su Guía.³

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis 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 conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”⁴ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

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

La Examinadora señala a D1 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, por lo tanto, dicho documento será considerado como el arte previo más cercano a las reivindicaciones mencionadas.

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

Ahora bien, la presente invención es diferente al arte previo citado por la Examinadora, en tanto D1 divulga métodos de pronóstico y diagnóstico para el cáncer, en el que dichos métodos pueden ser implementados con un agente de polipéptido de unión a MIC tal como un anticuerpo o polipéptido MIC NKG2D recombinante. Sin embargo, los anticuerpos de la presente invención son estructuralmente diferentes y no presentan ninguna relación con los anticuerpos descritos en D1.

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

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por la Examinadora, y contrario a lo que ella misma argumenta, la actividad de los anticuerpos como inhibidores del receptor NKG2D en las células NK, tal como se puede ver en los resultados ilustrados en los Ejemplos 7-11. En especial el Ejemplo 7 muestra cómo CM24002 Ab1 está fuertemente unido a las células tumorales, pero CM24002 Ab2 no muestra unión a células no tumorales y sólo hubo una unión basal a las células CD14+, lo cual demuestra la especificidad anti tumoral.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invencaión y Modelo de Utilidad, 2014, sección 3.4.7

⁴ Ibid., sección 2.13.5.1

Por su parte el Ejemplo 8 muestra que el CM24002 Ab2 previno completamente la expresión de la regulación a la baja mediada por MICA de NKG2D, mientras que el anticuerpo de control negativo (específico para TTCTF) no tuvo ningún efecto. Estos datos demuestran que los anticuerpos MICA humanos pueden evitar la inhibición del receptor crítico NKG2D en células NK humanas. Asimismo, los datos muestran que la adición del CM24002 Ab2 y el CM33322 AB29 permitió la citotoxicidad mediada por células NK. La muerte de células K562 no se produjo cuando se añadió un anticuerpo de bloqueo de NKG2D, mientras que el reactivo de bloqueo de Fc tuvo poco efecto. Estos datos muestran que CM24002 Ab2 y CM33322 Ab29 restauran la función antitumoral de la vía de NKG2D. Del mismo modo, cabe señalar que, de acuerdo a los resultados obtenidos, dichos anticuerpos son de gran interés para aplicaciones terapéuticas. En conclusión los CM24002 Ab2 y CM33322 Ab29 se unieron a cada tipo de célula tumoral probada, con una marcación siendo mayor que el control positivo comercial para la mayoría de las líneas celulares probadas. Por lo tanto estos resultados ponen de manifiesto el potencial terapéutico de anticuerpos anti-MICA para superar la supresión inmune y promover la destrucción del tumor en pacientes con cáncer.

D. Deducir el problema técnico objetivo

La Examinadora formula los siguientes problemas técnicos:

"cómo obtener una composición alternativa a la del documento D1".

"cómo obtener una composición como la divulgada en D1, empleando secuencias de anticuerpos alternativas".

Demostrando que la presente solicitud no tiene relación con el arte previo citado por la Examinadora, dichos problemas técnicos no definirían el objeto de la presente invención, ya que no es proporcionar composiciones alternativas a las citadas en D1, ni mucho menos emplear secuencias alternativas. Por lo tanto, me permito señalar que el problema técnico que pretende resolver la presente invención una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une inmunoespecíficamente al polipéptido relacionado con el MHC clase I secuencia A (MICA), donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL).

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.

Bien establece la guía de la SIC que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

Así, D2 no ofrece guía suficiente para obtener la materia aquí reclamada, entanto este documento describe inmunoterapias inducidas por anticuerpos anti-MICA, las cuales opsonizan de manera eficiente por las células cancerosas para la presentación cruzada de células dentrícas, las cuales presentan correlacionados con una gran diversificación reconocimiento de tumores con antígenos. Asimismo, D2 enseña el papel clave de la vía de NKG2D en la actividad clínica del bloqueo de anticuerpos del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos y vacunas de células tumorales que secretan factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Sin embargo, D2 no enseña la estructura de cualquier anticuerpo similar a la presente invención.

Así las cosas, y a la luz de los resultados mencionados anteriormente, es evidente que D1 y D2 no le sugieren a la persona medianamente versada en la materia cómo desarrollar la materia aquí reclamada sin requerir esfuerzos intelectuales adicionales.

Tal y como se señaló a lo largo del presente memorial, D1 ni D2 divulgan anticuerpos estructuralmente diferentes a los de la presente invención, y de ninguna manera sugieren o enseñan un anticuerpo relacionado con el MHC clase I secuencia A (MICA), con la actividad presentada en los resultados y con la selectividad sobre las células tumorales.

En el presente caso, no solo la configuración estructural de los anticuerpos es inesperada a la luz de D1 y D2, sino también el efecto técnico proporcionado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1 y D2, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1 y D2, por lo que el invento reclamado es inventivo.

Por consiguiente, nada en D1 y D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a los anticuerpos de la presente invención, que presentan una estructura diferente y además presentan un efecto inesperado sobre MICA.

Adicionalmente, no hay ninguna descripción en D1 y D2 que hubiera sugerido a la persona medianamente versada en la materia que la dicha configuración tendría un efecto tal como se muestra anteriormente.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los anticuerpos aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los anticuerpos de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

6. 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.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une inmuno-específicamente al polipéptido A relacionado con el MHC clase I (MICA), donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (V_H) y una región variable de cadena ligera (V_L), y en donde:

(a) la región determinante de complementariedad de V_H (CDR) 1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 153, el V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 156, el V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácido con SEC ID NO: 158, el V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 160, el V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 162 y el V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 164;

(b) la región determinante de complementariedad V_H (CDR) 1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 190, el V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 192, el V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácido con SEC ID NO: 194, el V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 197, el V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 199 y el V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 201;

(c) la región determinante de complementariedad de V_H (CDR) 1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 208, el V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 210, el V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácido con SEC ID NO: 212, el V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 215, el V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 217 y el V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 219.

2. La composición de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del anticuerpo comprende:

(a) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 149 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 151;

(b) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 186 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 188; o

(c) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 204 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 95% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 206.

3. La composición de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del anticuerpo comprende:

(a) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 149 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 151;

(b) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 186 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 188; o

(c) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 204 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 98% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 206.

4. La composición de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del anticuerpo comprende:

(a) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 149 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 151;

(b) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 186 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 188; o

(c) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 204 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 99% de identidad con a la secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 206.

5. La composición de la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento del anticuerpo comprende:

15

- (a) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 149 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 151;
- (b) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 186 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 188; o
- (c) una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 204 y una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos con SEC ID NO: 206.

6. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, formulada como una composición farmacéutica.

7. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, que contiene además un inhibidor de la deacetilasa de histona (HDAC) seleccionado del grupo que consiste en suberoilánilida del ácido hidroxámico (SAHA), tricotatina A (TSA), LAQ824, panobinostat (LBH589), belinostat (PXD101), ITF2357, romidepsin, (FK228), entinostat (SNDX-275/MS-275), MGCD0103, ácido valproico, butirato de fenilo, AN-9, CHR-3996 y CHR-2845.

8. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, que comprende además un inhibidor del proteasoma seleccionado del grupo que consiste de bortezomib, NPI-0052, carfilzomib (PR-171), CEP 18770, y MLN9708.

9. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, que comprende además un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-1, y un anticuerpo anti-PDL-1 y una combinación de uno o más de los mismos.
