

P-13962

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0009101**Solicitud de patente a nombre de **IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH, domiciliada en Tübingen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **4797**, notificado electrónicamente el 19 de junio de 2019, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la reivindicación 3, con el propósito de redirigir la reivindicación a una modalidad del péptido de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque dicho péptido es parte de una proteína de fusión y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (Ii).
- 1.2** Igualmente, se modificó la reivindicación 4 con el propósito de limitar la reivindicación a un ácido nucleico recombinante no existente de forma natural

caracterizado porque codifica para un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

- 1.3** Además, se modificó el método de la reivindicación 8 con el propósito de no hacer referencia *"a un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, en donde dichas moléculas están acopladas a dichas células o a una partícula tales como una micropartícula o una microperla"*.
- 1.4** Asimismo, se adicionaron las nuevas reivindicaciones 14 a 17 dirigidas a modalidades preferenciales del péptido de la nueva reivindicación 3.
- 1.5** Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por la examinadora, con el fin de superar las objeciones de claridad, concisión y sustento en la descripción planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

"PÉPTIDO PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PÁNCREAS Y OTROS
CÁNCERES"

De esta manera, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en las reivindicaciones de la misma, a la vez que divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo

capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado originalmente y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

4. Suficiencia de la descripción y sustento de la reivindicación 3

La examinadora objeta en su concepto técnico que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa, toda vez que considera que el capítulo descriptivo no presenta pruebas técnicas que demuestren la producción de una proteína de fusión, ya que considera que no se evidencia el desarrollo de ninguna molécula que comprenda un enlace covalente entre el péptido SEQ ID NO: 21 y la proteína de membrana HLA-DR. En consecuencia, la examinadora considera que no es posible que se encuentren dentro de una misma secuencia de aminoácidos, por lo que no corresponderían a una proteína de fusión.

Adicionalmente, la examinadora objeta que la antigua reivindicación 3 no se encuentra sustentada en la descripción, ya que considera que en el capítulo descriptivo no se desarrolla ninguna molécula que comprenda un enlace covalente entre el péptido SEQ ID NO: 21 y la proteína de membrana HLA-DR, por lo que considera que no es posible que se encuentren dentro de una misma secuencia de aminoácidos y que correspondan a una proteína de fusión. Igualmente, la examinadora también objeta que las reivindicaciones 4 a 9, 11 y 12 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un ácido nucleico, a un método *in vitro* para la producción de linfocitos T y a una composición, los cuales se definen mediante las expresiones: "*codifica una proteína de fusión (...)*", "*expresa la proteína de fusión*" o "*comprende una proteína de fusión*", por lo que sugiere eliminar la referencia a proteínas de fusión, ya que considera que las mismas no han sido exploradas en la solicitud.

Al respecto, se hace notar que, tal como se indico en la sección 1 del presente escrito, en esta oportunidad se modificó la reivindicación 3, con el propósito de redirigir la reivindicación a una modalidad del péptido de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque dicho péptido es parte de una proteína de fusión y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (Ii). Dicho reivindicación cuenta con el debido sustento en la descripción de la solicitud como fue presentada originalmente, dado que la descripción de la solicitud divulga que:

"[el] péptido conforme a la presente invención, además de la secuencia conforme a [la SEQ ID N.º 21] (...) contiene segmentos adicionales de aminoácidos localizados en los extremos N- y/o C-terminal que no forman parte

necesariamente del péptido que funciona como un epítipo para el epítipo de moléculas MHC.

*No obstante, dichos segmentos pueden ser importantes para facilitar la introducción eficaz del péptido conforme a la presente invención en las células. En una forma de realización de la presente invención, **el péptido es parte de una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, los 80 aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR** (p33, en lo sucesivo "Ii") tal y como aparece en el NCBI, número de acceso de GenBank X00497". (véanse el segundo y tercer párrafo de la página 75; el subrayado es nuestro).*

Por otra parte, la descripción también divulga que:

"[el] método in vitro para producir células T activados, comprendiendo dicho método la puesta en contacto en condiciones in vitro de linfocitos T con moléculas MHC humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada por tiempo suficiente para activar los linfocitos T de una manera específica de antígeno, siendo el antígeno un péptido conforme a la invención.

*(...) Preferiblemente, **la célula (...) carece del transportador peptídico TAP o bien este se presenta en un nivel o funciona defectuosamente.** (...) **TAP es el transportador relacionado con el procesamiento de los antígenos.***

(...)

Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección.

(...)

*Si una célula presentadora de antígeno es **transfectada** para expresar un epítipo, **la célula comprenderá preferiblemente un vector de expresión capaz de expresar un péptido** que contenga la [SEQ ID N.º 21]" (véase desde el segundo párrafo de la página 110 hasta el cuarto párrafo de la página 111; el subrayado es nuestro).*

Asimismo, la descripción también divulga que:

*"En la presente invención, las aAPC se generaron adhiriendo **complejos MHC:péptido** preformados a la superficie de partículas de poliestireno (microperlas) con biotina:estreptavidina. Este sistema permite controlar con exactitud la densidad de MHC en las aAPC, lo que permite el desencadenamiento de respuestas de linfocitos T específicas de antígeno con una avidez alta o baja a partir de muestras de sangre, de una forma selectiva y altamente eficaz." (véase el primer párrafo de la página 112; el subrayado es nuestro).*

Ahora bien, los ejemplos de la solicitud evidencian específicamente la producción del péptido de la SEQ ID NO: 21 mediante síntesis en fase sólida estándar con el contrastado método de Fmoc (ejemplo 4), y la fabricación de las microperlas tapizadas con pMHC/anti-CD28 para llevar a cabo la sensibilización *in vitro* de linfocitos T CD8+ y evaluar la inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos de cáncer de páncreas (ejemplo 3). Es claro entonces que para realizar dicha estimulación e inmunogenicidad *in vitro* se pueden proveer células que han sido transfectadas con un vector capaz de expresar el péptido de la SEQ ID No. 21 fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR, para así poder expresar dicho péptido mediante el MHC en células presentadoras de antígeno que carecen de TAP.

Por otra parte, se hace notar que, en solicitudes previas del mismo solicitante, en donde se emplea la misma metodología para desarrollar péptidos inmunogénicos dirigidos al tratamiento de carcinoma colorrectal y de diversos tumores, ese Despacho encontró que la modalidad equivalente a la modalidad de la nueva reivindicación 3 cumplía con los requerimientos de patentabilidad, por lo que concedió el privilegio de patente (véanse las solicitudes NC2017/0010830 y NC2017/0009922 concedidas mediante las Resoluciones No. 17757 y No. 37698, respectivamente).

Adicionalmente, para complementar la información proporcionada por la descripción de la solicitud, se presentan junto este escrito datos de inmunogenicidad del péptido de la SEQ ID No. 21. Las Figuras complementarias 1 y 2 muestran los resultados de la citometría de flujo tras la tinción con multímeros específicos del péptido de la SEQ ID No. 21. En dichos ensayos, las células T CD8+ fueron sensibilizadas con APCs artificiales recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con el péptido de la SEQ ID No. 21 (LAMC2-007). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D de multímeros con A*02/LAMC2-007. El panel de la derecha muestra la tinción del control de células estimuladas con complejos A*02/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron de entre las células individuales viables. Con selecciones booleanas se

podieron excluir los falsos positivos detectados con múltímeros específicos de diferentes péptidos. Las figuras indican las frecuencias de las células múltímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

Así, en vista de las aclaraciones aquí realizadas y los datos complementarios presentados junto con este escrito para el péptido de la SEQ ID No. 21, es posible afirmar que la descripción divulga la invención de las actuales reivindicaciones 1 a 15 de una manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

5. Claridad, concisión y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud. No obstante, a continuación se presentan algunas aclaraciones con respecto a las observaciones realizadas por la examinadora en su concepto técnico para la reivindicación 12.

En particular, la examinadora considera que la reivindicación 12, que corresponde a la nueva reivindicación 9, no es clara ni concisa porque define un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos activados (CTLs) en términos de que en la etapa (c) se ponen en contacto linfocitos T con un antígeno cargado con moléculas MHC indicando que dicha interacción se debe realizar "*durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una forma específica de antígeno*", la cual considera corresponde a una expresión imprecisa que no permite establecer las condiciones específicas de tiempo requeridas, por lo que sugiere definir el método indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones técnicas que le permitan a la persona versada en la materia la implementación del método.

Al respecto, se hace notar que, la característica técnica esencial del método reivindicado para producir linfocitos T activados que tengan reactividad cruzada con el péptido de la SEQ ID N.º 21 es la secuencia de aminoácidos de dicho péptido, la cual demostró ser útil en la inmunoterapia contra cáncer de páncreas y otros tipos de cáncer, tales como cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de útero, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de las vías biliares, tal como se indica en la descripción de la solicitud (véase la tabla 4-2).

Es decir que, al poner en contacto linfocitos T con moléculas de MHC de clase I o II humanas que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada y que presentan al péptido de la SEQ ID N.º 21 como antígeno, se logra el efecto técnico de producir linfocitos T activados, de forma que estos tengan una reactividad cruzada con dicho péptido, independientemente de la cantidad de tiempo que se pongan en contacto los linfocitos T con las moléculas de MHC cargadas con el péptido de la SEQ ID N.º 21 como antígeno. Por lo tanto, se hace notar que la persona de oficio normalmente versada en la materia no requiere llevar a cabo la etapa c) del método reivindicado durante una cantidad de tiempo específico para poder reproducir el método, sino que debe ajustar dicha cantidad de tiempo a los parámetros experimentales propios del campo de la técnica, tales como la concentración de células, el medio de cultivo empleado, las condiciones de temperatura, etc.

Así, en vista de las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

6. Nivel Inventivo

La examinadora considera en su concepto técnico que el péptido de la antigua reivindicación 1, el cual consiste en "*Un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (...)*", carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2015018805 (D4) y US6703363 (D3).

En particular, la examinadora considera que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el péptido divulgado en el documento D4 es que el péptido de la presente solicitud consiste en la SEQ ID NO: 21. Sin embargo, la examinadora considera que no se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 21, en razón a que: (i), las pruebas técnicas evidencian una inmunogenicidad *in vitro* <20% en comparación a otros péptidos evaluados en la solicitud que presentan una inmunogenicidad *in vitro* con valores mayores del >70% (Pág. 138, Tabla 10 B), y de que (ii) el péptido de la SEQ ID NO: 39 del documento D4 se deriva del mismo gen LAMC2 que el péptido de la SEQ ID NO: 21 de la solicitud, y muestra una inmunogenicidad *in vitro* mayor, que se encuentra entre el 20% y el 49% (Pág. 73, Tabla 5).

Así mismo, la examinadora considera que el documento D3 ya divulgaba una cadena polipeptídica recombinante de Laminina 5 que comprende (Pág. 9, Col. 7, Párr. [40]) una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 (Pág. 9, Col. 8, Párr. [10]), ya que

enseña como dicha SEQ ID NO: 32 comprende entre sus residuos 1086 y 1094 a la SEQ ID NO: 21 de la presente solicitud con un 100% de identidad.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se proceden a destacar las diferencias entre el péptido divulgado en D4 y D3, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por la examinadora, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que el documento D3 divulga el péptido de la SEQ ID No. 21 dentro de la secuencia de la SEQ ID No: 2, la cual tiene una longitud completa de 1094 aminoácidos. Por el contrario, las reivindicaciones de la presente solicitud se limitan a un péptido **HLMDQPLSV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual tiene una longitud completa de 9 aminoácidos de longitud.

Contrario a lo manifestado por la examinadora, el péptido de la presente solicitud tiene un efecto técnico superior en comparación con el arte previo. Para evidenciar dicho efecto técnico con mayor claridad, se presentan junto con este escrito datos de inmunogenicidad específicos para el péptido de la SEQ ID No. 21. Las Figuras complementarias 1 y 2 muestran los resultados de la citometría de flujo tras la tinción con multímeros específicos del péptido de la SEQ ID No. 21. En dichos ensayos, las células T CD8+ fueron sensibilizadas con APCs artificiales recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con el péptido de la SEQ ID No. 21 (LAMC2-007). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D de multímeros con A*02/LAMC2-007. El panel de la derecha muestra la tinción del control de células estimuladas con

complejos A*02/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron de entre las células individuales viables. Con selecciones booleanas se pudieron excluir los falsos positivos detectados con multímeros específicos de diferentes péptidos. Las figuras complementarias 1 y 2 indican las frecuencias de las células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+. Las figuras muestran claramente que las células T CD8+ pueden ser sensibilizadas usando APCs artificiales recubiertas anticuerpo monoclonal anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con el péptido de la SEQ ID No. 21 (LAMC2-007). Por lo tanto, el péptido que consiste en la SEQ ID N° 21 tiene un claro efecto técnico en inmunoterapia, superior al de otros péptidos del arte previo, y en particular superior al de la secuencia divulgada por el documento D3, que cual tiene una longitud completa de 1094 aminoácidos.

Así, es posible manifestar que la identificación y el desarrollo del péptido de la SEQ ID No: 21 con 9 aminoácidos de longitud como biomarcador para cáncer de páncreas, que lleva a un mejor diagnóstico del cáncer, evaluación del pronóstico, predicción del éxito del tratamiento, e inmunoterapia, no sería de ninguna manera obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia, a menos que tuviera acceso a la información divulgada por la presente solicitud.

Por lo tanto, en vista de los argumentos aquí proporcionados y las aclaraciones aquí realizadas, es posible manifestar que el peptido de la nueva reivindicación 1 y las invenciones relacionadas con el mismo implican un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La descripción divulga la invención de las actuales reivindicaciones 1 a 17 de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 28 de la Decisión 486; y

- iii) La presente solicitud no se encuentra anticipada por el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*PÉPTIDO PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PÁNCREAS Y OTROS CÁNCERES*" a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumplierse; o si la examinadora considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye quince (**15**) reivindicaciones.

8.2 Datos complementarios para el péptido de la SEQ ID No. 21.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REVINDICACIONES

- 1.** Un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID N° 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 2.** El péptido de acuerdo la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
- 3.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho péptido es parte de una proteína de fusión y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (Ii).
- 4.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque dicho ácido nucleico codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 5.** Un vector de expresión recombinante caracterizado porque expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4.
- 6.** Una línea celular recombinante hospedadora no existente de manera natural caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 5.
- 7.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende:
 - a. cultivar la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 6 que presenta el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o que expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 5, y
 - b. aislar el péptido de la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural o de su medio de cultivo.

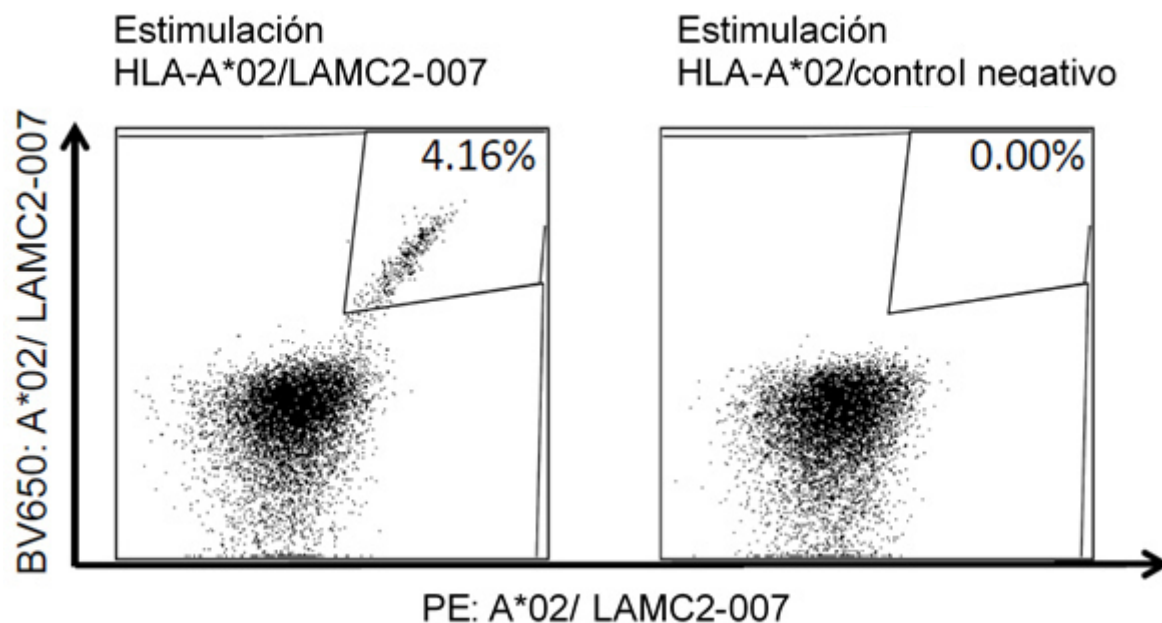
- 8.** Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende:
- a. proveer un linfocito T *in vitro*,
 - b. proveer moléculas de MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,
 - c. poner en contacto *in vitro* dicho linfocito T con dichas moléculas de MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada durante un período de tiempo suficiente para activar dicho linfocito T de una manera específica de antígeno, y
 - d. aislar dicho linfocito T activado.
- 9.** El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicha célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión que expresa el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 10.** Una línea celular de linfocitos T citotóxicos (CTLs) activados o de linfocitos T cooperadores (células Th) activados no existente de manera natural, caracterizada porque consiste en una línea celular que comprende linfocitos T CD8+ de productos de leucaféresis estimulados con un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 11.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 4, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 5, la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 6, o la línea celular de linfocitos T citotóxicos (CTLs) activados o de linfocitos T cooperadores (células Th) activados no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 12.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque dicho ácido nucleico codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o un vector de expresión recombinante que expresa dicho ácido nucleico que codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 3.
- 13.** Una línea celular recombinante hospedadora no existente de manera natural caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o el ácido nucleico o el vector de acuerdo con la reivindicación 12.
- 14.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque comprende:

 - a. cultivar la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 13 que presenta el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o que expresa el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 12, y
 - b. aislar el péptido de la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural o de su medio de cultivo.
- 15.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural o el vector recombinante de acuerdo con la reivindicación 12, la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con reivindicación 13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**DATOS COMPLEMENTARIOS PARA EL PEPTIDO
DE LA SEQ ID NO. 21 (HLMDQPLSV - LAMC2-007)**

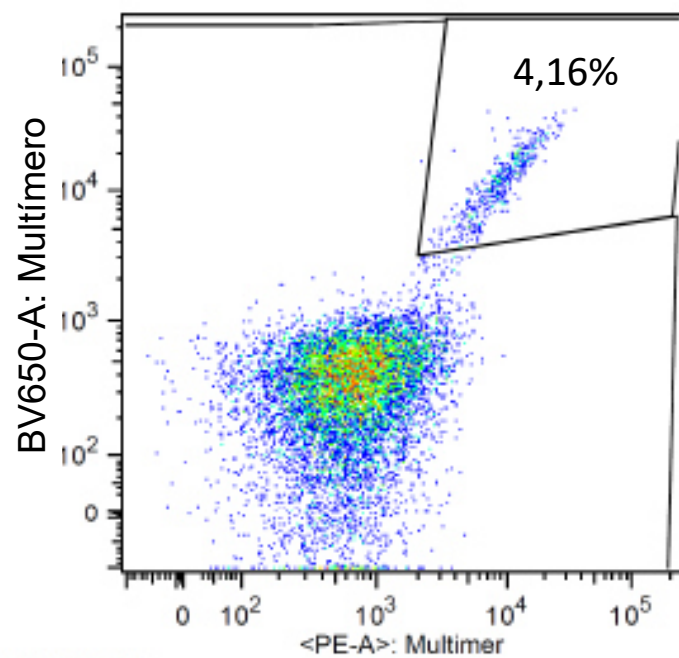
Figura complementaria 1



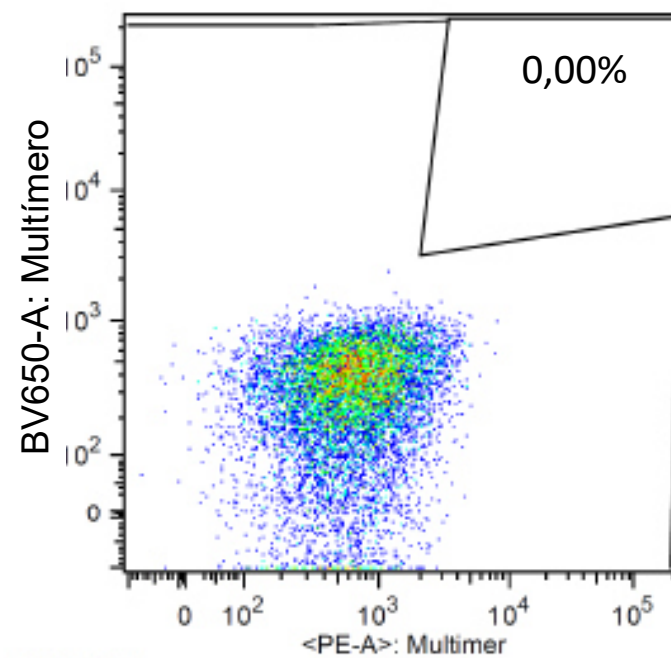
Resultados ejemplares de las respuestas *in vitro* de células T CD8+ de un donante HLA-A*02+ sano específicas para el péptido de la SEQ ID No. 21.

Las células T CD8+ fueron sensibilizadas con APCs artificiales recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con LAMC2-007 (SEQ ID No. 21). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D de multímeros con A*02/LAMC2-007. El panel derecho muestra la tinción del control de células estimuladas con complejos A*02/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células individuales viables. Con selecciones booleanas se pudieron excluir los eventos falsos positivos detectados con multímeros específicos de diferentes estímulos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

Figura complementaria 2A

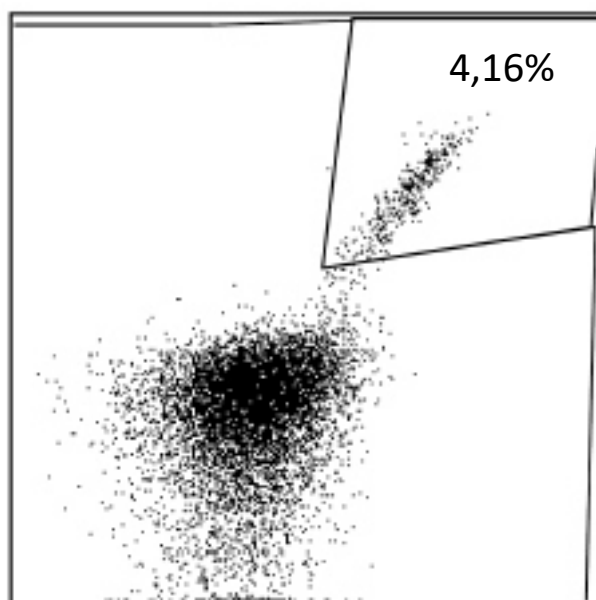


BV650+PE
Plate_003_B10_171.fcs
Event Count: 9798

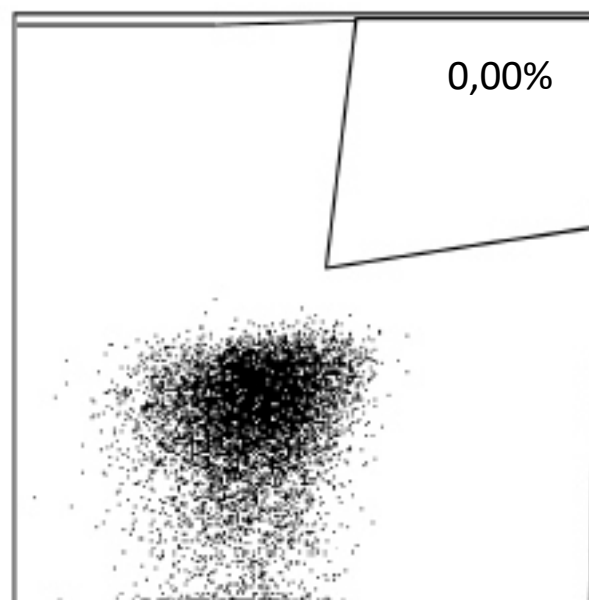


BV650+PE
Plate_004_B2_183.fcs
Event Count: 9824

Figura complementaria 2B



BV650+PE
Plate_003_B10_171.fcs
Event Count: 9798



BV650+PE
Plate_004_B2_183.fcs
Event Count: 9824

REVINDICACIONES

- 1.** Un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID N° 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 2.** El péptido de acuerdo la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
- 3.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho péptido es parte de una proteína de fusión y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (Ii).
- 4.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque dicho ácido nucleico codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 5.** Un vector de expresión recombinante caracterizado porque expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4.
- 6.** Una línea celular recombinante hospedadora no existente de manera natural caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 5.
- 7.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende:
 - a. cultivar la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 6 que presenta el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o que expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 5, y
 - b. aislar el péptido de la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural o de su medio de cultivo.

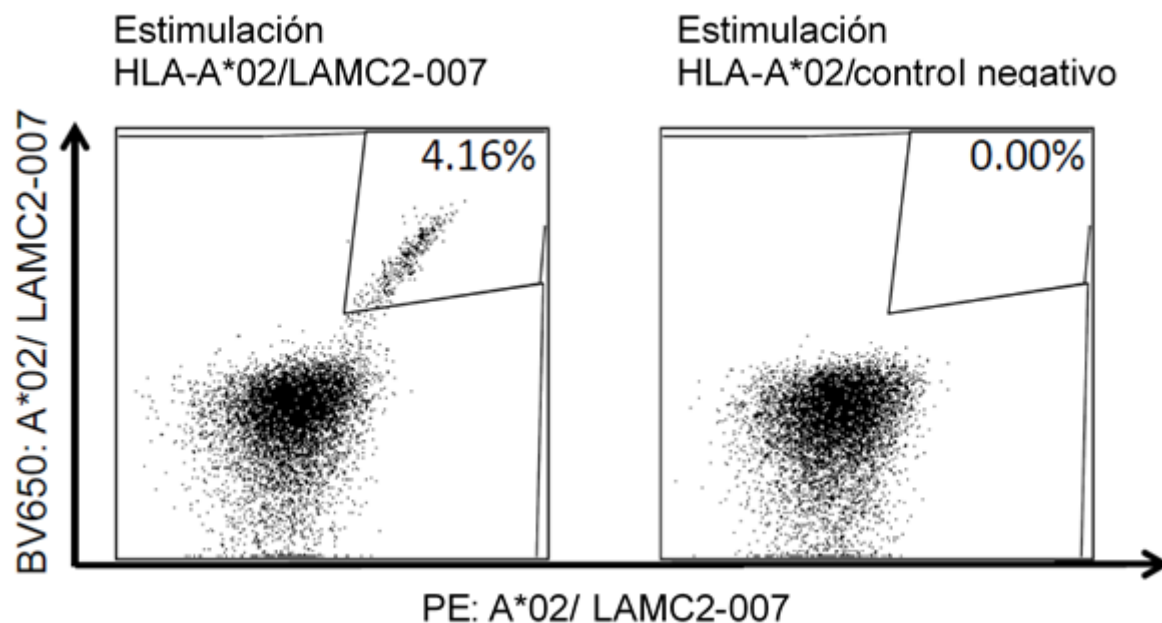
- 8.** Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende:
- a. proveer un linfocito T *in vitro*,
 - b. proveer moléculas de MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,
 - c. poner en contacto *in vitro* dicho linfocito T con dichas moléculas de MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada durante un período de tiempo suficiente para activar dicho linfocito T de una manera específica de antígeno, y
 - d. aislar dicho linfocito T activado.
- 9.** El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicha célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión que expresa el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 10.** Una línea celular de linfocitos T citotóxicos (CTLs) activados o de linfocitos T cooperadores (células Th) activados no existente de manera natural, caracterizada porque consiste en una línea celular que comprende linfocitos T CD8+ de productos de leucaféresis estimulados con un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 11.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 4, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 5, la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 6, o la línea celular de linfocitos T citotóxicos (CTLs) activados o de linfocitos T cooperadores (células Th) activados no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 12.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque dicho ácido nucleico codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o un vector de expresión recombinante que expresa dicho ácido nucleico que codifica para el péptido de acuerdo con la reivindicación 3.
- 13.** Una línea celular recombinante hospedadora no existente de manera natural caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o el ácido nucleico o el vector de acuerdo con la reivindicación 12.
- 14.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque comprende:

 - a. cultivar la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 13 que presenta el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, o que expresa el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 12, y
 - b. aislar el péptido de la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural o de su medio de cultivo.
- 15.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con la reivindicación 3, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural o el vector recombinante de acuerdo con la reivindicación 12, la línea celular hospedadora recombinante no existente de manera natural de acuerdo con reivindicación 13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**DATOS COMPLEMENTARIOS PARA EL PEPTIDO
DE LA SEQ ID NO. 21 (HLMDQPLSV - LAMC2-007)**

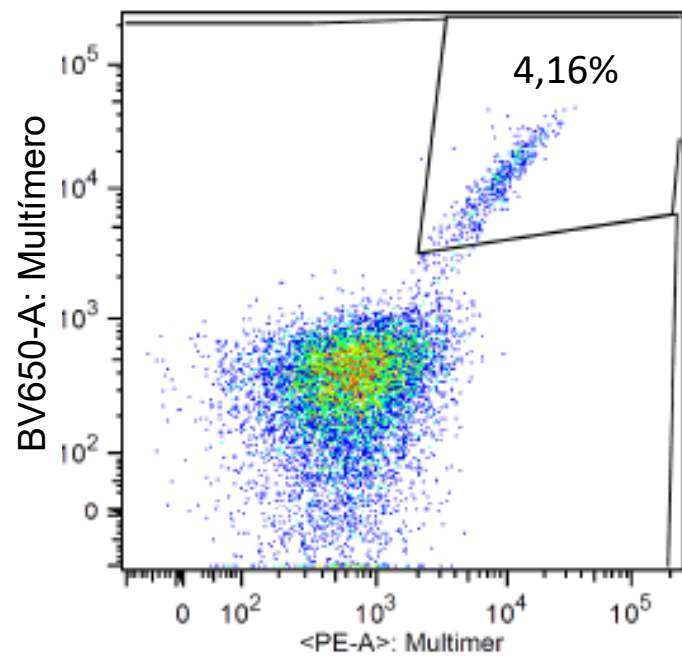
Figura complementaria 1



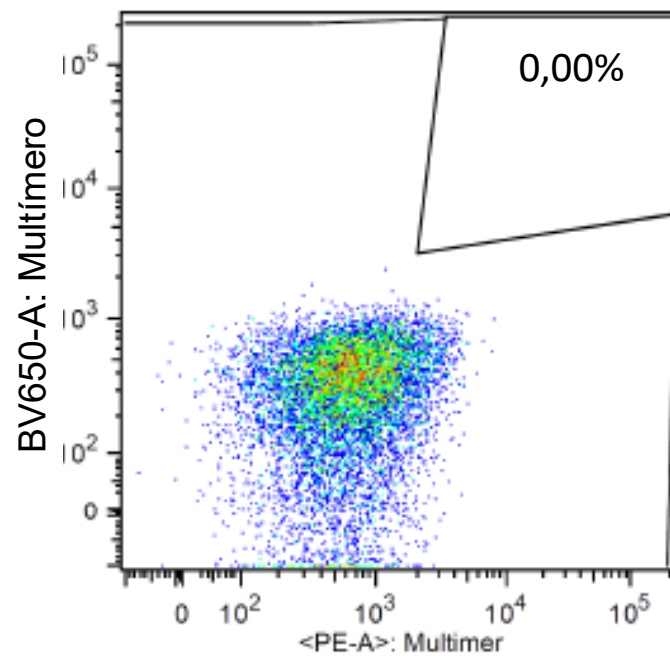
Resultados ejemplares de las respuestas *in vitro* de células T CD8+ de un donante HLA-A*02+ sano específicas para el péptido de la SEQ ID No. 21.

Las células T CD8+ fueron sensibilizadas con APCs artificiales recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con LAMC2-007 (SEQ ID No. 21). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D de multímeros con A*02/LAMC2-007. El panel derecho muestra la tinción del control de células estimuladas con complejos A*02/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células individuales viables. Con selecciones booleanas se pudieron excluir los eventos falsos positivos detectados con multímeros específicos de diferentes estímulos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

Figura complementaria 2A

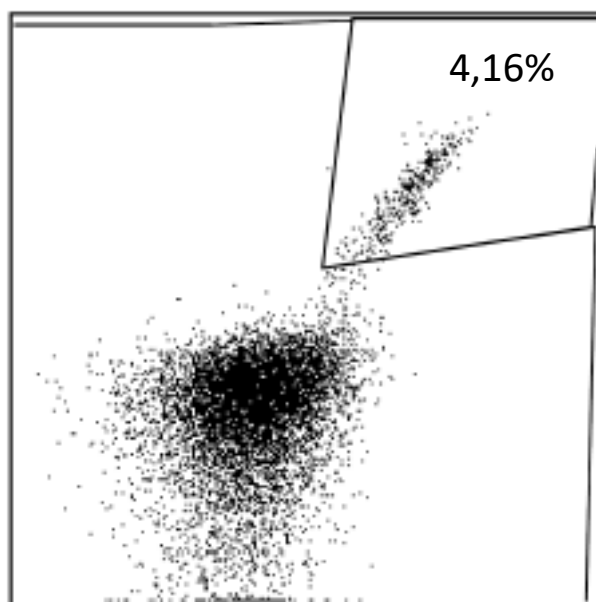


BV650+PE
Plate_003_B10_171.fcs
Event Count: 9798

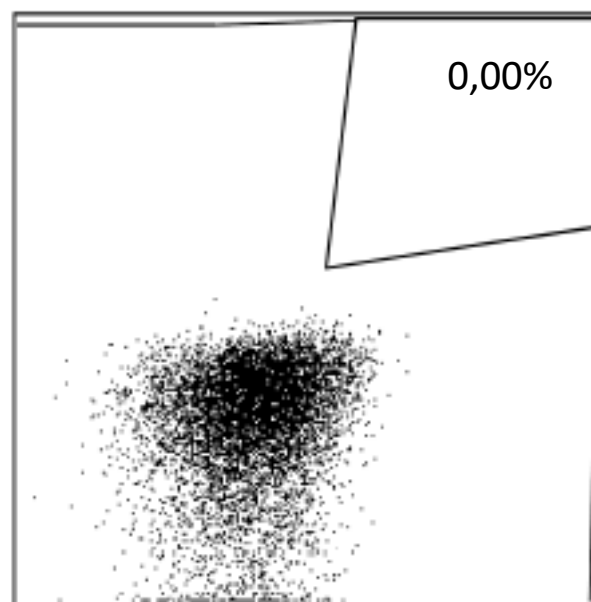


BV650+PE
Plate_004_B2_183.fcs
Event Count: 9824

Figura complementaria 2B



BV650+PE
Plate_003_B10_171.fcs
Event Count: 9798



BV650+PE
Plate_004_B2_183.fcs
Event Count: 9824