

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Primer Examen de Fondo)**

1. Un receptor antigénico quimérico (CAR) que comprende:
  - i) un dominio de unión a antígenos,
  - ii) un espaciador,
  - iii) un dominio transmembranal, y
  - iv) un endodominio,en donde, el dominio de unión a antígenos se une selectivamente a la región constante del TCR beta 1 (TRBC1).
2. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos tiene una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL), las cuales comprenden las siguientes regiones determinantes de la complementariedad (CDR):

CDR1 de VH: SEQ ID NO.: 7;

CDR2 de VH: SEQ ID NO.: 8;

CDR3 de VH: SEQ ID NO.: 9;

CDR1 de VL: SEQ ID NO.: 10;

CDR2 de VL: SEQ ID NO.: 11; y

CDR3 de VL: SEQ ID NO.: 12.
3. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos comprende una cadena pesada variable (VH) que tiene la secuencia mostrada como SEQ ID No. 1 y una cadena ligera variable (VL) que tiene la secuencia mostrada como SEQ ID No. 2.
4. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos comprende un scFv que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada como SEQ ID No. 3.
5. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos tiene una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL) que comprende la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 y la cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 a partir de uno de los scFv mostrados como SEQ ID NO.: 13 a 22.
6. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos comprende una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL) a

partir de uno de los scFv mostrados como SEQ ID NO.: 13 a 22.

7. Un CAR de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígenos comprende un scFv seleccionado del grupo de scFv que tiene las secuencias de aminoácidos mostrados como SEQ ID NO.: 13 a 22.
8. Una secuencia de ácido nucleico que codifica un CAR de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.
9. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 8.
10. Una célula que comprende una secuencia de ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 8 o un vector de conformidad con la Reivindicación 9.
11. La célula T de conformidad con la Reivindicación 10.
12. Un método para producir una célula de conformidad con la Reivindicación 10 u 11, el cual comprende la etapa de transducir o transfectar una célula con una secuencia de ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 8, o un vector de conformidad con la Reivindicación 9.
13. Un método *in vitro* para diagnosticar un linfoma o leucemia de células T, el cual comprende la etapa de determinar el porcentaje de células T totales, en una muestra aislada de un sujeto, las cuales son positivas a TRBC1 o TRBC2.
14. El método de conformidad con la Reivindicación 13, en donde un porcentaje de células T positivas a TRBC1 o TRBC2, el cual es mayor a aproximadamente 80%, indica la presencia de un linfoma o leucemia de células T.
15. El método de conformidad con la Reivindicación 13 o 14, en donde la muestra es una muestra de sangre periférica o una biopsia.
16. El método de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, en donde las células T totales se identifican o se aíslan a partir de la muestra al utilizar un agente que se une a CD3.

\*\*\*\*\*

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2016/0001569**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO (CAR) CON DOMINIOS DE UNIÓN A ANTÍGENO A LA REGIÓN CONSTANTE DEL RECEPTOR DE CÉLULAS T BETA”**

**Solicitante: UCL BUSINESS PCL**

**Nuestra Ref.: P2016/000135**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 7766, NOTIFICADO EL 25 DE JUNIO DE 2018**  
**(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 20 de agosto de 2017. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 6, 7 y 13 a 15;
- en la Reivindicación 1 se define estructuralmente el receptor antigénico que tiene soporte en las páginas 32 y 33 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, en la Reivindicación 1 se elimina el término “TRBC2”;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 13 a 16 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 5 y 16 a 19, respectivamente;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 5 a 7 que tienen soporte en las páginas 9 y 20 del Capítulo Descriptivo;

- en la nueva Reivindicación 10 se sustituye el término “CAR” por “una secuencia de ácido nucleico”. Además, se adiciona la expresión “un vector de conformidad con la Reivindicación 9”;
- la nueva Reivindicación 13 ahora reclama un método *in vitro*. Adicionalmente, se elimina la expresión “en un sujeto”;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 original.

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio y Capítulo Descriptivo:

- las Reivindicaciones 1, 2 y 7 carecen de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo debido a que se refieren a un receptor de antígeno quimérico el cual no incluye características técnicas estructurales. Adicionalmente, los ejemplos no muestran soporte adecuado para el desarrollo de cualquier molécula de receptor CAR que comprenda cualquier variedad de dominios de unión al antígeno TRBC1 o TRBC2;
- las Reivindicaciones 3 a 6 carecen de claridad ya que solo menciona los seis CDRs y las regiones variables de cadena pero no mencionan las regiones estructurales que confieren la actividad de receptor de antígeno quimérico, ni se incluyen sus secuencias de aminoácidos que las caracterizan estructuralmente o las secuencias de aminoácidos de la molécula CAR completa;
- la Reivindicación 6 carece de soporte, ya que se refiere a la secuencia de aminoácidos de la molécula de receptor de antígeno quimérico (CAR) SEQ ID NO.: 4, 5 y 6, pero dichas secuencias no se encuentran en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 10 y 11 carecen de claridad puesto que se refieren a una célula que comprende un CAR en donde dicha célula puede ser una célula T, sin incluir ningún tipo de definición que permita diferenciarla de una célula natural o mencionar que corresponde a una línea celular;
- la Reivindicación 16 carece de claridad ya que se refiere a un método de diagnóstico que no se refiere explícitamente como *in vitro* y que hace referencia al diagnóstico “en un sujeto”;

- el Capítulo Descriptivo carece de claridad ya que hace referencia a secuencias en tablas inexistentes o mal numeradas.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, del que se eliminaron las Reivindicaciones 2, 6, 7 y 13 a 15, por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

ii) En la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 16) se elimina la expresión “*en un sujeto*” y ahora reclama un método *in vitro*, lo que corresponde a materia patentable, por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

iii) Ahora bien, respecto a las objeciones de soporte de la Reivindicación 1, en primer lugar, me permito señalar que dicha reivindicación fue modificada para adicionar las características estructurales de los diferentes componentes de un receptor antigénico quimérico (CAR) que corresponden a (i) un dominio de unión al antígeno, (ii) un espaciador, (iii) un dominio transmembranal, y (iv) un endodominio. Asimismo, la Reivindicación 1 se limitó puesto que ahora solo reclama un dominio de unión a antígeno que se une selectivamente a la región constante 1 de TCR beta (TRBC1), por lo tanto considero superada cualquier objeción frente a la Reivindicación 1. Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que su solicitud de restringir el alcance de la invención a lo ejemplificado es arbitraria, ya que restringe injustamente el alcance de la protección a la que el inventor tiene derecho. Además, vale la pena señalar que el inventor no está obligado a limitar la materia reclamada a lo que se describe e ilustra solo en los ejemplos, ya que éstos son meramente ilustrativos y no limitativos. De hecho, el inventor tiene derecho a reclamar protección para el concepto inventivo completo desarrollado, que en el presente caso incluye un receptor antigénico quimérico (CAR), con las características estructurales de la Reivindicación 1. Cabe resaltar que una persona medianamente versada en la materia conoce la estructura general de los CAR, por lo que también conoce una gran variedad de secuencias para uso como espaciadores, dominios transmembranales y endodominios. Además, el Capítulo Descriptivo de la presente invención describe 10 ejemplos en donde se evidencia el uso de diferentes espaciadores, dominios transmembranales y endodominios, los cuales todos podrían usarse y resultan en un CAR funcional.

De manera similar, el dominio de unión a antígenos puede ser cualquier dominio de unión que se describa en el Capítulo Descriptivo que sea capaz de unirse selectivamente a TRBC1 sobre TRCB2, esto incluye el anticuerpo JOVI1 ejemplificado, pero no por esto debe

limitarse o restringir injustamente el alcance de la protección a la que el inventor tiene derecho.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que el receptor de células T (TCR) se expresa en la superficie de los linfocitos T y es responsable de reconocer los antígenos unidos a las moléculas del complejo de histocompatibilidad principal (MHC). El TCR es un heterodímero anclado a una membrana unida a disulfuro de una cadena alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ). Cada cadena  $\alpha$  y  $\beta$  se compone de dos dominios extracelulares: una región variable (V) y una región constante (C). La región constante está próxima a la membrana celular, seguida de una región transmembrana y una cola citoplásmica corta, mientras que la región variable se une al complejo péptido/MHC como se evidencia en la Figura 1 de la presente invención. La región constante del TCR consiste en secuencias de conexión cortas en las que un residuo de cisteína forma enlaces disulfuro, que forma un enlace entre las dos cadenas.

Como se describe en la presente invención en la página 14, el locus (Chr7: q34) que suministra la región TCR  $\beta$ -constante (TRBC) se ha duplicado en la historia evolutiva para producir dos genes casi idénticos y funcionalmente equivalentes: TRBC1 y TRBC2 (Figura 2). Cada TCR comprende TRBC1 o TRBC2 y cada una de las células T  $\alpha\beta$  expresa TRBC1 o TRBC2, de una manera mutuamente exclusiva. En un trastorno clonal de células T, como un linfoma de células T o leucemia, las células T malignas derivadas del mismo clon expresan TRBC1 o TRBC2. Las células CAR-T que expresan un CAR de TRBC1 o específico de TRBC2 de la presente invención pueden usarse para causar la depleción selectiva de las células T malignas, junto con las células T normales que expresan la misma TRBC que las células T malignas, pero no causa un agotamiento significativo de las células T normales que expresan la otra TRBC de las células T malignas. Por ejemplo, se puede usar una célula CAR-T específica de TRBC1 para destruir las células T malignas en un paciente con un linfoma de células T TRBC1 positivo o leucemia, junto con células T sanas que expresan TRBC1. La subpoblación TRBC2-positiva del paciente se salva.

Debido a que el agente selectivo de TRBC no causa un agotamiento significativo de las células T normales que expresan la otra TRBC de las células T malignas, no causa la depleción del compartimento de células T completo. La retención de una proporción del compartimento de células T del sujeto (es decir, células T que no expresan la misma TRBC que la célula T maligna) es suficiente para mantener la función normal de las células T, por ejemplo, para prevenir la infección. Por lo tanto, cualquier dominio de unión que se una selectivamente a TRBC1 y no a TRBC2 funcionará en la CAR reclamada.

Por otra parte, como se menciona anteriormente, aunque la invención se ha ejemplificado con anticuerpo JOVI1, se pueden generar otros dominios de unión que se unen

selectivamente a TRBC1, discriminando entre TRBC1 y TRBC2. El Capítulo Descriptivo contiene varios ejemplos de anticuerpos específicos de TRBC1 en las páginas 17 a 22. Asimismo, el Capítulo Descriptivo divulga métodos para la preparación de anticuerpos en la página 27, y para la identificación de anticuerpos selectivos TRBC1/TRBC2 en la página 27. Además, contiene resultados experimentales de la generación de anticuerpos monoclonales y policlonales que distinguen entre las dos isoformas del dominio constante de la cadena  $\beta$  del receptor de células T usando presentación en fagos en los Ejemplos 12 y 13, respectivamente. Ejemplos de otros aglutinantes no inmunoglobulínicos, es decir, miméticos de anticuerpos, también se proporcionan en las páginas 28 y 29. Por todo lo anterior, la Reivindicación 1 es clara concisa y se encuentra completamente soportada en el Capítulo Descriptivo, y por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

iii) En cuanto a las objeciones de las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 (antiguas Reivindicaciones 3 a 5), me permito señalar que de acuerdo con las disposiciones de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) en una **reivindicación dependiente** “*todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes*”<sup>1</sup> y además “*contiene **todas las características de la reivindicación de la cual depende** y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger**”<sup>2</sup> (mi énfasis). Así, la función de una reivindicación dependiente es evitar la repetición innecesaria de la materia reclamada en una reivindicación independiente cuando se quiere limitar o definir más específicamente características particulares de la invención.*

De esta manera, como se mencionó anteriormente, la Reivindicación 1 reclama las regiones estructurales que confieren la actividad de receptor al antígeno, en otras palabras la Reivindicación 1 ahora reclama las características técnicas estructurales del CAR como lo son i) un dominio de unión a antígenos, ii) un espaciador, iii) un dominio transmembranal y iv) un endodominio, en donde el dominio de unión se une selectivamente a TRBC1. De la misma manera, las nuevas Reivindicación 2 a 4, además de contener las características de la Reivindicación 1 están adicionando características más específicas del CAR, que se consideran como características adicionales, entre las cuales se pueden nombrar los seis CDRs, las secuencias VH y VL y un scFv definido por su respectiva secuencia. Así, contrario a restarle claridad al Capítulo Reivindicatorio, se protegen modalidades específicas de la invención. Por tal razón considero respetuosamente que las nuevas Reivindicaciones dependientes 2 a 4 cumplen con los requisitos de claridad.

iv) Respecto a las Reivindicaciones 10 y 11, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, puesto que una persona medianamente versada en la materia

---

<sup>1</sup> Ibídem, Sección 2.6.4.2. p. 37

<sup>2</sup> Ibídem.

se encuentra en completa capacidad de reconocer que el CAR reclamada por la invención, corresponde a una molécula sintetizada, por lo tanto se debe producir de forma recombinante a través de la célula reclamada en las Reivindicaciones 10 y 11. Sin embargo, con el fin de facilitar el trámite, la nueva Reivindicación 10 se ha modificado para que la célula reivindicada comprenda una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 8 o un vector de acuerdo con la Reivindicación 9. Por lo tanto, para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro que la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 8 es una secuencia de ácido nucleico recombinante que codifica un CAR según la invención, y que la célula reivindicada es el organismo hospedero.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que el Capítulo Descriptivo divulga que el vector puede usarse para introducir la(s) secuencia(s) de ácido nucleico en una célula hospedadora de modo que exprese el CAR reivindicado de forma recombinante. Por todo lo anterior, se evidencia que la célula reivindicada difiere claramente de una célula natural porque comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 8 o un vector de acuerdo con la Reivindicación 9, que transmiten información genética de modo que la célula reclamada expresa el CAR recombinante reivindicado. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

iv) Ahora bien, respecto a la objeción del Capítulo Descriptivo, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que la numeración de las tablas en el Capítulo Descriptivo comienza con la Tabla 1 debido a que la referencia a la Tabla 1 se encuentra en la página 9 línea 13 seguida de la referencia a la Tabla 2 en la página 9 línea 27. Adicionalmente, la Tabla 1 se encuentra ubicada en la página 19 del Capítulo Descriptivo, mientras que la Tabla 2 se encuentra en la página 23.

Por otra parte, respecto a las SEQ ID NO.: 4, 5 y 6 que no se encuentran divulgadas en el Capítulo Descriptivo, vale la pena resaltar que dichas secuencias se encontraban reclamadas en la antigua Reivindicación 6 que fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se señala anteriormente. Por todo lo anterior, considero superadas las objeciones al respecto.

v) En conclusión, considero que las objeciones elevadas por la Examinadora en su examen de fondo con respecto a falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC.

3. a- La Examinadora señala que los documentos WO2013/074916 (D1) y “*Generation of monoclonal antibodies against a human T cell receptor beta chain expressed in transgenic mice*”<sup>3</sup> (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1.

La Examinadora establece que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la nueva Reivindicación 1, puesto que divulga un receptor quimérico de antígeno específico que funciona en la eliminación de la expresión de células que comprenden el receptor de células T (TCR)  $\alpha/\beta$ , en donde las células que expresan los CAR son modificados mediante nucleasas con dominios de dedos de zinc (ZNFs) para generar células T universales y en donde las ZNF tiene sitios de reconocimiento en el *loci* genómico de las regiones constantes TCR- $\alpha$  y TCR- $\beta$ , específicamente para las regiones constantes TRBC1 y TRBC2. La diferencia entre D1 y la invención consiste en que el receptor CAR de la presente invención comprende un dominio de unión a la región constante de TRBC1 o TRBC2.

La Examinadora señala que no se evidencia efecto técnico. Por lo tanto, la Examinadora define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: “*cómo modificar la molécula CAR conocida en D1 para obtener un receptor CAR alternativo*”.

Sin embargo, D3 divulga dos anticuerpos JOVI-1 y JOVI-3 que reconocen determinantes antigénicos sobre las cadenas alfa y beta de los TcR y tiene la habilidad de inmunoprecipitar dichas cadenas a partir de células T, constituyéndose como herramientas útiles en estudios de enfermedades mediadas por células T, en donde el anticuerpo JOVI-1 es clínicamente relevante por su efecto en la eliminación de un gran repertorio de células T. Por lo tanto, para la Examinadora, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 hubiese incluido un dominio de unión proveniente del anticuerpo anti TCRBC1 o TCRBC2 en un receptor CAR de D1, llegando de manera obvia a la nueva Reivindicación 1.

b- i) En respuesta a la objeción de la Examinadora, en primer lugar me permito señalar que la presente invención reclama un receptor antigénico quimérico (CAR) que comprende:

- (i) un dominio de unión a antígenos,
- (ii) un espaciador,
- (iii) un dominio transmembranal, y
- (iv) un endodominio,

en donde, el dominio de unión a antígenos se le une selectivamente a la región constante del TCR beta 1 (TRBC1).

---

<sup>3</sup> Viney JL, et al., “*Generation of monoclonal antibodies against a human T cell receptor beta chain expressed in transgenic mice*”, Hybridoma. 1992, 11(6), 701 a 713.

ii) Ahora bien, a continuación me permito presentar mis argumentos a favor del nivel inventivo de la invención, de la siguiente manera:

D1 no se encuentra relacionado con la presente invención.

D1 menciona la región constante de TCR $\beta$  pero solo en el contexto del diseño de dedos de zinc para eliminar la expresión de TCR (párrafos [00163] y [00188]). D1 divulga que el único receptor de antígeno quimérico específicamente descrito para uso en las células TCR es específico para el antígeno CD19 de células B (párrafos [00201] y [00207]).

D1 como el documento más cercano divulga métodos y composiciones para inmunoterapia que emplean una célula T modificada que comprende un receptor de células T alterado y/o HLA y que comprende un receptor de antígeno quimérico. En ciertas modalidades, las composiciones se emplean alogénicamente como reactivos universales para el tratamiento comercial de condiciones médicas tales como el cáncer, autoinmunidad e infección. D1 divulga células T negativas para receptor de células T y/o HLA negativas se generan usando nucleasas de dedos de zinc.

Contrario a lo que señala la Examinadora, D1 no describe un CAR específico que funciona al eliminar la expresión de células que comprenden TCR- $\alpha$  y TCR- $\beta$ , sino que D1 describe el uso de dedos de zinc para eliminar la expresión de TCR- $\alpha$  y TCR- $\beta$  en células T. Por lo tanto, D1 es de muy poca relevancia para la presente invención.

- No está claro a partir de D2 si JOVI-1 se une a la región TCR V o C

Con respecto a D2, este documento describe la generación de dos anticuerpos monoclonales mediante la inmunización de un ratón con células T de una línea de ratón transgénico que expresa un TCR V $\beta$ 3C $\beta$ 1 humano. El propósito del estudio fue generar anticuerpos monoclonales para diferentes regiones TCR V que podrían usarse para investigar el uso de TCR en sitios de enfermedades tales como autoinmunidad, alergia y cáncer (Resumen e Introducción, párrafo 1).

A partir de la información proporcionada en D2, no sería claro para un experto si JOVI-1 se une a la región TCR V o C.

De acuerdo con los autores de D2:

*"Por lo tanto, no está claro qué epítipo en el TCR es reconocido por JOVI-1. Es posible que reconozca un determinante supertípico en dominios V $\beta$  o un epítipo V $\beta$  que está influenciado por el V $\alpha$  particular que está asociado con el dominio V $\beta$ . Alternativamente,*

*JOVI-1 puede reconocer un determinante de C $\beta$  que está enmascarado en algunas células T por interacciones del TCR con otras proteínas.” (Página 711, párrafo 3, líneas 1-7).*

- D2 enseña que JOVI-1 se une a líneas celulares TRBC2-positivas

Como se explicó anteriormente, los autores de D2 no estaban seguros de si JOVI-1 se unía a la región V o C de TCR. Ciertamente, no llegaron a la conclusión de que JOVI-1 fuera específico para TRBC1: su explicación para la observación de que JOVI-1 reaccionó con un subconjunto (50-75%) de células T es que el epítipo puede estar enmascarado por la interacción del TCR con otras proteínas.

De hecho, D2 enseña que JOVI-1 NO es específico para TRBC1, y se une tanto a TRBC1 como a TRBC2.

A este respecto, los datos presentados en la Tabla 1 de D2 (página 706) muestran que la tinción de JOVI-1 se observó con una línea celular que expresaba un V $\beta$ 7 C $\beta$ 2 TCR y un clon de células T que expresaba un V $\beta$ 6 C $\beta$ 2 TCR, aunque a niveles inferiores a la tinción observado con dos líneas de células T positivas para C $\beta$ 1 y cuatro clones de células T positivas para C $\beta$ 1.

La presente invención se refiere a un CAR selectivo TRBC1 + o TRBC2 +. Los datos presentados en D2 enseñarían a alejarse del uso de JOVI-1 en dicho CAR, ya que enseñaría a la persona medianamente versada en la materia que JOVI-1 tiene reactividad cruzada con TRBC2.

- Se pensó que las terapias con células T CAR eran completamente inadecuadas para las neoplasias de células T

Como se explicó en la sección de antecedentes de la presente solicitud, es posible usar un antígeno de células pan-B para tratar tumores malignos de células B. El agotamiento a corto plazo del compartimento de células B da como resultado una inmunosupresión relativamente menor que la tolerada fácilmente por la mayoría de los pacientes. La depleción de células B a largo plazo se puede derogar en gran medida mediante la administración de inmunoglobulina combinada. Esta es la razón por la que los antígenos de células pan-B, tales como CD19, son objetivos atractivos para la terapia con células T CAR. Como se mencionó anteriormente, se ha logrado un éxito considerable en clínica usando células CD19 CAR T contra las neoplasias de células B.

La situación es completamente diferente cuando se trata de tumores malignos de células T. Aquí, el agotamiento concomitante del compartimento de células T conduce a una

inmunosupresión grave y toxicidad severa. Además, actualmente no es posible mitigar la pérdida del compartimiento de células T.

La opinión predominante es que las neoplasias de células T son imposibles de tratar usando enfoques basados en células CAR-T. Se supone que la terapia de células CAR-T contra un antígeno de células T conduciría a una toxicidad e inmunosupresión inmanejable y posiblemente mortal. La muerte mediada por células CAR-T es rápida e “incontrolada”, a diferencia de una terapia anticancerosa basada en anticuerpos monoclonales o farmacéuticos, las células CAR-T no son eliminadas por el cuerpo, por lo que no es posible reducir o detener la administración para controlar el efecto.

Los presentes inventores han logrado un gran avance al encontrar que se pueden agotar las células T malignas en un sujeto, mientras se deja una proporción de células T sanas para mantener la inmunidad mediada por células T.

Los inventores hicieron los siguientes hallazgos claves:

1. Los linfomas y leucemias de células T son clonales para su expresión de TRBC1 o TRBC2 (ver la presente solicitud, el Ejemplo 11 y las Figuras 17 a 20).
2. Es posible que una célula CAR-T mate específicamente las células TRBC1 + o TRBC2 + CAR T (Ejemplo 6 y Figura 9)
3. Un compartimiento de células T empobrecido de células TRBC1 + o TRBC2 conserva su función, por ejemplo, al proporcionar inmunidad antiviral (Ejemplo 7 y Figura 10).

Ni D1 ni D2 enseñan los hallazgos clave anteriormente mencionados. Anticuerpos contra antígenos de células T, como TCR y CD3, se conocen desde hace muchos años. Sin embargo, en vista de las consideraciones de seguridad mencionadas anteriormente, hasta ahora, nadie ha considerado realizar un CAR contra un antígeno de células T o utilizar un enfoque basado en células T CAR para tratar el linfoma de células T o la leucemia. Solo a la vista de los tres hallazgos claves mencionados anteriormente, los presentes inventores concluyeron que es posible tratar tumores malignos de células T utilizando un enfoque basado en células TRBC1 + o TRBC2 + CAR-T.

D2 describe un anticuerpo contra una cadena beta de TCR humano que reacciona con una proporción de células T. Sin embargo, no está del todo claro en qué proporción. Las enseñanzas de D2 no superarían los problemas de seguridad del uso de células T CAR para las neoplasias de células T. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no contemplaría el uso de los anticuerpos JOVI-3 o JOVI-1 descritos en el documento en una célula CAR T.

En vista de lo anterior, el objeto de las reivindicaciones es inventivo sobre D1 en combinación con D2.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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<sup>4</sup>. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, composiciones) tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>5</sup>. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”<sup>6</sup> (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el anticuerpo reclamado y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

iii) De otra parte, respetuosamente me permito señalar que los resultados del Primer Examen de Fondo no parecen haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los líquidos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no debe ser aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis resumido en el Primer Examen de Fondo, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los anticuerpos de la presente invención siguiendo los argumentos planteados en dicho examen, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

---

<sup>4</sup>Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1

<sup>5</sup>Ibídem, Sección 10.8.1

<sup>6</sup>Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que se presenta en el Primer Examen de Fondo, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”<sup>7</sup> (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del presente examen de fondo, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Es decir, el análisis resumido en el Primer Examen de Fondo simplemente combina las características previamente mencionadas de D1 y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del examen aquí objetado simplemente apuntan a encontrar las características esenciales del anticuerpo reclamado en la presente invención en el arte previo de forma aislada.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

---

<sup>7</sup>Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador 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.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- Pago por examen de fondo adicional.
- Pago por 6 reivindicaciones adicionales