

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **NC2018/0002510** Solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.** Título: **ESTRUCTURA PEPTÍDICA QUE SE UNE A FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR A CONSTRUIDA CON BUCLES DE CISTINA, COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN.=**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 13510 del 13 de diciembre de 2019 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de diciembre de 2019.

1. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que, junto con el presente memorial, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 51 reivindicaciones que reemplazan en su totalidad las anteriores reivindicaciones y las cuales cumplen completamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486.

En línea con lo anterior, es pertinente aclarar que en las nuevas reivindicaciones se define la estructura X en cada caso y la estructura del armazón en función de sus aminoácidos. Adicionalmente, el nuevo pliego reivindicatorio no incluye expresiones relacionadas con la afinidad del factor de crecimiento vascular endotelial A o con reivindicaciones negativas. Además, las reivindicaciones se encuentran en su totalidad en idioma español; razón por la que se consideran superadas las objeciones relacionadas con claridad del pliego reivindicatorio.

Asimismo, vale la pena resaltar que ninguna de las reivindicaciones aquí presentadas reclama la misma materia contenida en otra reivindicación, por el contrario, cada una de las reivindicaciones define una modalidad específica de la invención y con diferente alcance respecto a las demás. Por lo tanto, consideramos que las objeciones respecto a la concisión y sustento del pliego reivindicatorio se superaron con las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones.

2. Descripción

Respecto a la objeción relacionada con la falta de soporte en la descripción, me permito señalar que ninguna de las reivindicaciones que aquí se presentan corresponde o reclama la misma materia de las anteriores reivindicaciones 94 y 95; por este motivo, consideramos superada esta objeción.

3. Unidad de invención

En cuanto a la unidad de invención, me permito señalar que las reivindicaciones que aquí se presentan se dirigen a péptidos no naturales que se unen al factor de crecimiento vascular endotelial A VEGF-A, es decir, al grupo inventivo 1 mencionado por el examinador. En consecuencia, consideramos superada la objeción sobre la falta de unidad de invención en la presente solicitud.

4. Novedad

De manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la novedad del péptido de la presente invención, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, dicho péptido no había sido previamente divulgado en el documento D1, como se explica a continuación.

Teniendo en cuenta la modificación realizada sobre el pliego reivindicatorio, resulta relevante señalar que la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 divulgada en el documento D1 (GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG, de acuerdo con el párrafo [00071] de dicho documento) no está dentro del alcance de ninguna de las reivindicaciones que aquí se presentan; razón por la cual el péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) de la invención que aquí se reclama es novedoso sobre las enseñanzas del documento D1.

Además, es importante resaltar que el examinador falla en su análisis sobre la novedad de esta invención, puesto que no ha demostrado la manera específica en la que el documento D1 enseña o sugiere un péptido que se une al VEGF-A y comprende la secuencia de aminoácidos con el alcance que se reclama en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, es evidente que la materia que se reclama en la presente solicitud es novedosa sobre el documento D1. En consecuencia, de manera respetuosa solicito que se retire la correspondiente objeción.

5. Nivel inventivo

Respetuosamente me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud, puesto que, contrario a las objeciones del examinador, el péptido que se aquí se reclama no habría podido ser derivado de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del documento D1, como se explica a continuación.

En primera medida, es importante señalar que el documento D1 revela que, generalmente las proteínas de fusión que comprenden un nudo (por ejemplo, EETI-II, AgRP o agatoxina) que comprende un dominio de bucle que ha sido diseñado para unirse a la integrina $\alpha 5 \beta 1$, la integrina $\alpha v \beta 3$, la integrina $\alpha v \beta 5$, una subunidad de integrina αv , o una subunidad de integrina $\beta 3$ (párrafo [0025]). En contraste, las reivindicaciones de la presente solicitud mencionan péptidos que se unen al VEGF, proteína que es significativamente diferente de la integrina $\alpha 5 \beta 1$, la integrina $\alpha v \beta 3$, la integrina $\alpha v \beta 5$, la subunidad de integrina αv y la subunidad de integrina $\beta 3$, razón por la que, si bien dicho documento menciona proteínas que pueden comprender un nudo, dicho nudo no es suficiente para que una persona versada en la materia tenga la sugerencia o motivación para modificar secuencias de aminoácidos en un péptido y así llegar a la materia que aquí se reclama.

Ahora bien, es relevante indicar que el documento D1 enseña proteínas de fusión de tirosina quinasa de receptor de nudos obtenidos por ingeniería y que la integrina $\alpha\beta 3$ puede desempeñar un papel en la activación de VEGFR-2 y que VEGFR-2 es un receptor tirosina quinasa (párrafo [0089]). Adicionalmente, dicho documento describe que los RTK clase V corresponden a una familia de receptores tirosina quinasa que también se conoce como la familia de receptores VEGF (párrafos [0105] y [0106]). Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna sugerencia, motivación o enseñanza suficiente para llegar al péptido que se une al VEGF que se define en esta solicitud, puesto que, si bien el VEGFR-2 es un receptor para VEGF, estructuralmente este es significativamente diferente del VEGF. Por este motivo, las proteínas de fusión junto con la enseñanza relacionada con la activación de VEGFR-2 no son suficientes para que una persona normalmente versada en la materia, sin el requerimiento de un esfuerzo inventivo o adicional al de sus actividades rutinarias, llegara al péptido de la presente invención.

Además, resulta pertinente señalar que el documento D1 también menciona un método para preparar una proteína de fusión que comprende (a) un nudo de polipéptido que tiene una secuencia no nativa que se une a una primera diana y (b) un receptor o ligando de superficie celular seleccionado de entre: Ax1, c-Met, HGF, VEGF, receptor de VEGF y Gas6 (reivindicación 19). Así pues, también se evidencia que en dicho documento no se enseña ni sugiere un nudo polipeptídico que comprende una secuencia no nativa y que adicionalmente se una al VEGF, tal como el de la presente invención. En consecuencia, es evidente que una persona normalmente versada en el campo biotecnológico no habría tenido ninguna motivación para modificar dicho polipéptido del documento D1 para llegar al polipéptido de la presente invención, como se ha mencionado a lo largo del presente memorial.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es claro que las principales características técnicas esenciales del péptido definido en las reivindicaciones que se presentan junto con este memorial no se enseñan ni se sugieren en el documento D1, contrario a las argumentaciones del examinador, esto porque, como se ha argumentado anteriormente, dicho documento no enseña ni sugiere un polipéptido derivado de EETI-II capaz de unirse al VEGF-A, mucho menos un polipéptido de unión a VEGF-A que se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones que aquí se anexan. Por lo tanto, es evidente que la invención que aquí se reclama posee nivel inventivo.

Ahora bien, es importante considerar también que el documento D1 describe un método para aumentar la afinidad de una interacción ligando-receptor que implica fusionar una biblioteca de EETI-II mutantes -que comprende una o más secuencias de bucle aleatorio- a un receptor (por ejemplo, el dominio Ax1 Ig1), y seleccionar la biblioteca de proteínas de fusión para clones que exhiben una unión mejorada para el ligando del receptor (por ejemplo, Gas6, el ligando para Ax1) (párrafos [0057] - [0059]). En este sentido, señala el examinador que dicho documento también describe los 12 clones únicos que se identificaron mediante el rastreo de una biblioteca de dominio de fusión EE1-II mutante-Ax1 Ig1 para mejorar la unión a Gas6, en comparación con WT Ax1 Ig1 (ejemplo 4 y la tabla 3). Adicionalmente, en dicho documento se enseña que se seleccionaron tres clones (es decir, EA 7.01 EA 7.06 y EA 8.04) que poseían una unión más fuerte para Gas6 que Ax1 Ig1 para caracterización adicional (ejemplo 5).

No obstante, si bien las fusiones EA 7.01 EA 7.06 y EA 8.04 exhibieron afinidades por Gas6 que fueron hasta ~4 veces más fuertes que las exhibidas por WT Axl-Ig1, las afinidades de los mutantes EETI-II solo por Gas6 fueron demasiado débiles incluso para ser detectadas (documento D1 párrafo [0138]).

A diferencia de las proteínas de fusión y las afinidades que enseña el documento D1, los péptidos reivindicados no se obtuvieron simplemente uniendo un mutante EETI-II a un receptor bien caracterizado que se sabe que demuestra una alta afinidad por su ligando. Además, otra diferencia respecto de los EETI-mutantes divulgados en el documento D1, los péptidos de la presente solicitud exhiben alta afinidad por VEGF por sí mismos, es decir, incluso en ausencia de un compañero de fusión que ya demuestre alta afinidad por VEGF.

En este sentido, los inventores de los péptidos que aquí se reclaman generaron bibliotecas de variantes de EETI-II exhibidas en fagos que comprenden secuencias aleatorizadas en el bucle 1, el bucle 2 y/o el bucle 5. Las bibliotecas se sometieron a rondas repetidas de cribado para identificar variantes que unen VEGF-A con alta afinidad. A continuación, se identificaron dos variantes, VEGF_CKP9.54 (es decir, la secuencia de SEQ ID NO: 52) y VEGF_CKP9.63 (es decir, la secuencia de SEQ ID NO: 55), que se unen a VEGF-A con valores K_D de 175 nM y 281 nM, respectivamente, como se puede observar en la siguiente tabla:

Tabla 30: Cinética y afinidades de unión de VEGF_CKP9.54.90, VEGF_CKP9.63.12, VEGF_CKP9.54 y VEGF_CKP9.63 para diversas isoformas de VEGF.

VARIANTE	Isoforma de VEGF	ka	ka (error)	kd	kd (error)	K _D (nM)	K _D (error)
9. 54	8-109 humano	1.26x10 ⁶	1.10x10 ⁵	2.18x10 ⁻¹	1.19x10 ⁻²	175.88	18.21
	165 humano	8.23x10 ⁵	1.11x10 ⁵	1.49x10 ⁻¹	1.29x10 ⁻²	189.67	34.57
	164 de ratón	8.26x10 ⁵	2.93x10 ⁴	2.07x10 ⁻¹	2.44x10 ⁻²	249.87	21.19
	rata	1.93x10 ⁶	8.91x10 ⁵	2.96x10 ⁻¹	9.36x10 ⁻²	175.64	26.27
	conejo	2.10x10 ⁶	7.12x10 ⁵	2.74x10 ⁻¹	9.14x10 ⁻²	133.22	9.47
9.54.90	8-109 humano	5.15x10 ⁷	1.62x10 ⁷	4.05x10 ⁻²	8.77x10 ⁻³	0.87	0.13
	165 humano	1.58x10 ⁷	3.87x10 ⁶	1.33x10 ⁻²	1.70x10 ⁻³	0.89	0.10
	164 de ratón	8.71x10 ⁶	2.79x10 ⁶	1.01x10 ⁻²	2.12x10 ⁻³	1.31	0.24
	rata	1.72x10 ⁷	7.43x10 ⁶	1.35x10 ⁻²	3.33x10 ⁻³	0.90	0.14
	conejo	5.15x10 ⁷	1.36x10 ⁷	6.75x10 ⁻²	8.99x10 ⁻³	1.14	0.18
9.63	8-109 humano	6.62x10 ⁵	9.83x10 ⁴	1.81x10 ⁻¹	2.56x10 ⁻²	281.44	43.53
	165 humano	3.40x10 ⁵	2.79x10 ⁴	1.30x10 ⁻¹	1.33x10 ⁻²	381.89	19.15
	164 de ratón	5.57x10 ⁵	4.60x10 ⁴	1.60x10 ⁻¹	1.35x10 ⁻²	288.75	11.08
	rata	4.56x10 ⁵	1.49 x10 ⁵	2.46x10 ⁻¹	9.23x10 ⁻²	523.93	25.06
	conejo	4.24x10 ⁵	3.22x10 ⁴	1.30x10 ⁻¹	1.95x10 ⁻²	311.43	52.25
9.63.12	8-109 humano	6.54x10 ⁶	7.25x10 ⁵	2.50x10 ⁻²	3.45x10 ⁻³	3.20	0.22

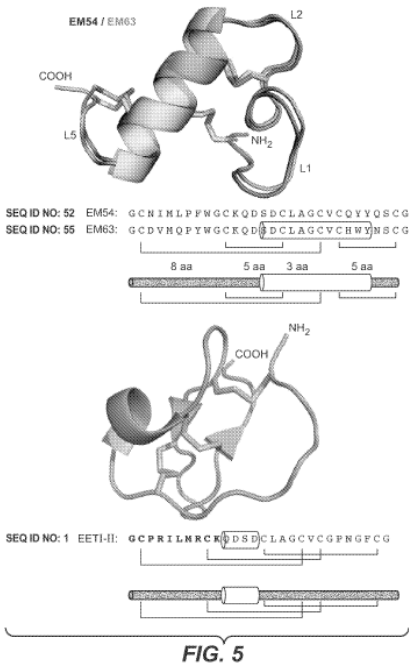
	165 humano	4.65x10 ⁶	8.39x10 ⁵	2.01x10 ⁻²	3.95x10 ⁻³	4.32	0.15
	164 de ratón	1.04x10 ⁶	2.81x10 ⁵	1.32x10 ⁻²	3.04x10 ⁻³	13.07	1.74
	rata	6.44x10 ⁶	3.87x10 ⁶	2.59x10 ⁻²	1.01x10 ⁻²	5.74	1.54
	conejo	6.91x10 ⁶	1.35x10 ⁶	1.78x10 ⁻²	4.46x10 ⁻³	2.54	0.40

En los resultados de la presente solicitud, también se encontró que las variantes VEGF_CKP9.54 y VEGF_CKP9.63 demuestran una actividad inhibitoria significativa contra VEGF-A, con valores de CI₅₀ de 188 nM y 140 nM, respectivamente, como se muestra a continuación.

Tabla 25: Actividad inhibidora en ELISA de competición en fago y ELISA de interacción VEGF-A-KDR.

VARIANTE	ELISA de fago CI ₅₀ (μM)	Celular CI ₅₀ (nM)
VEGF_CKP9	1.36	11700
VEGF_CKP9.2	0.168	270
VEGF_CKP9.3	1.50	N/D
VEGF_CKP9.4	1.95	N/D
VEGF_CKP9.20	1.34	N/D
VEGF_CKP9.22	>100	N/D
VEGF_CKP9.54	0.45	188
VEGF_CKP9.59	5.82	N/D
VEGF_CKP9.63	0.146	140
VEGF_CKP9.96	49.00	N/D

Adicionalmente, la presente solicitud también muestra que ambas variantes contienen una hélice alfa de 3 vueltas, es decir, una estructura que es significativamente diferente de la de EETI-II de tipo salvaje. Lo que da como resultado que el patrón de conectividad de enlace disulfuro de VEGF CKP9.54 y VEGF CKP9.63 sea significativamente diferente del de EETI-II de tipo salvaje (párrafo [0399]). Como se puede observar en la siguiente figura:



Luego, se construyeron nuevas bibliotecas aleatorizando las secuencias del bucle 3 y/o bucle 4 de las variantes VEGF_CKP9.54 y VEGF_CKP9. Las nuevas bibliotecas se examinaron para identificar variantes adicionales con afinidades mejoradas por VEGF y una mayor actividad inhibitoria contra VEGF. Se generaron y seleccionaron variantes adicionales que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos no naturales y/o extensiones C-terminales, como se puede observar en las Tablas 35-45 de la descripción de la presente solicitud. En total, el solicitante identificó más de 150 péptidos con afinidades nanomolares por VEGF-A y valores nanomolares de IC₅₀ para la inhibición del VEGF.

Adicionalmente, el examinador señala que “[n]o se evidencia un efecto técnico al incluir la secuencia de aminoácidos alternativas, porque en los experimentos en donde se evalúa la afinidad hacia VEGF y sus potenciales de inhibición (Pág. 217, tabla. 25, págs. 228-229, tabla. 30) se reclaman péptidos que fueron caracterizadas por los bucles 1, 2 y 5 y ni por las secuencias completas de la proteína tal cual como se reclama en la reivindicación”,

Con relación a la anterior observación de su despacho, **adjunto anexo 1 con las tablas que muestran las secuencias de aminoácidos completas de los péptidos divulgados en las Tablas 24-27 y 30.**

Por lo tanto, teniendo en cuenta los anteriores argumentos y como se ha discutido a lo largo del presente memorial, es evidente que el documento D1 no enseña ni sugiere un péptido variante EETI-II que sea capaz de unirse al VEGF, tal como lo demuestran los péptidos de la presente solicitud. De hecho, como se ha argumentado y sustentado, ninguna de las secciones del documento D1 citadas por el examinador enseña o sugiere un péptido variante EETI-II que es capaz de unirse a una proteína diana en ausencia de un compañero de fusión que muestre una alta afinidad por dicha proteína diana. Es por esto que una persona normalmente versada en la materia, tan solo basado en las enseñanzas del documento D1, no tendría una expectativa razonable de que la variante EETI-II podría ser diseñada para producir péptidos con afinidades nanomolares para VEGF-A y valores de IC₅₀ nanomolar para la inhibición del VEGF. En consecuencia, es evidente que la materia de la presente solicitud es inventiva sobre las enseñanzas del documento D1.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Anexo 1 (tabla de secuencias completas de los péptidos divulgados en las tablas 27 y 30)

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41