

Señor

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

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2016/0000671** Solicitud de patente de invención a favor de **ALX ONCOLOGY INC** Título: **CONSTRUCCIONES DE VARIANTES DE SIRP-ALFA**

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. 5719 del 21 de mayo de 2020 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 21 de mayo de 2020.

1. Reivindicaciones relativas a un uso

Me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 15-17 relacionadas con el uso del constructo en la fabricación de un medicamento fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones que aquí se presentan no hacen referencia a ningún posible uso del constructo de esta invención. Por esta razón, consideramos que la objeción ha sido superada.

2. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado, de manera que junto con este memorial se presenta un total de 16 reivindicaciones que reemplazan las reivindicaciones presentadas anteriormente. En este sentido, es importante resaltar que todas y cada una de estas reivindicaciones cumplen en su totalidad las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486, definiendo la invención de manera clara, precisa y concisa.

Específicamente, la reivindicación 1 se modificó de manera que ahora menciona que *“el péptido de bloqueo basado en CD47 comprende: (i) la secuencia de aminoácidos que se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 38 y 40-46, o (ii) los aminoácidos 1-117 de la SEQ ID NO:35, que comprende una sustitución C15S”*. En este sentido, es importante resaltar que los constructos de SEQ ID NO:48 y 49 comprenden el péptido de bloqueo basado en CD47 expuesto en la SEQ ID NO:38, también que los constructos de SEQ ID NO: 50 y 51 comprenden el péptido de bloqueo basado en CD47 expuesto en la SEQ ID NO: 40. Por su parte, los constructos de SEQ ID NO: 55 y 56 comprenden un péptido de bloqueo basado en CD47 que comprende los aminoácidos 1-117 de la SEQ ID NO: 35 y una sustitución C15S (es decir, en la que la posición de aminoácido de la sustitución es relativa a la SEQ ID NO: 35). Adicionalmente, ahora se indica que *“la variante SIRPα comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 3-12 y 24-34”* (de acuerdo con la información proporcionada en las tablas 1-3).

De hecho, resulta importante resaltar que estas modificaciones corresponden a una adecuada generalización de la información proporcionada en la descripción, puesto que, como se menciona en el ejemplo 5, los constructos se bloquearon para que no se unieran a CD47 en un ensayo basado en SPR, en el cual también se evidenció la restauración de dicha actividad tras el retiro de constructos enlazadores que comprenden un péptido de bloqueo basado en CD47 de acuerdo con las SEQ ID NO 41-46. Como se observa también en las figuras 5A y 5B:

FIG. 5

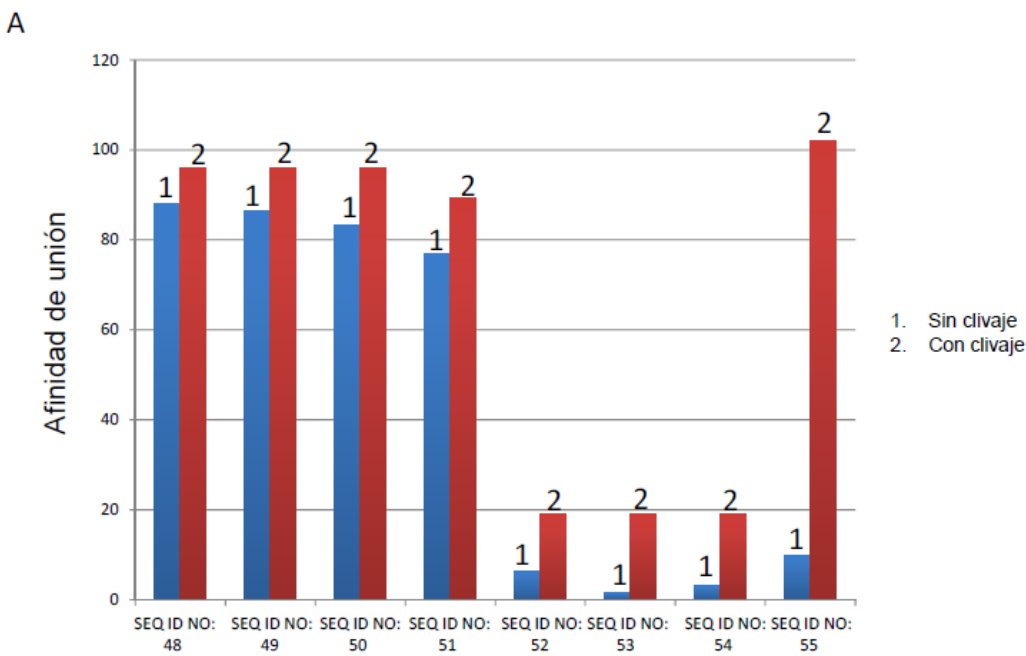
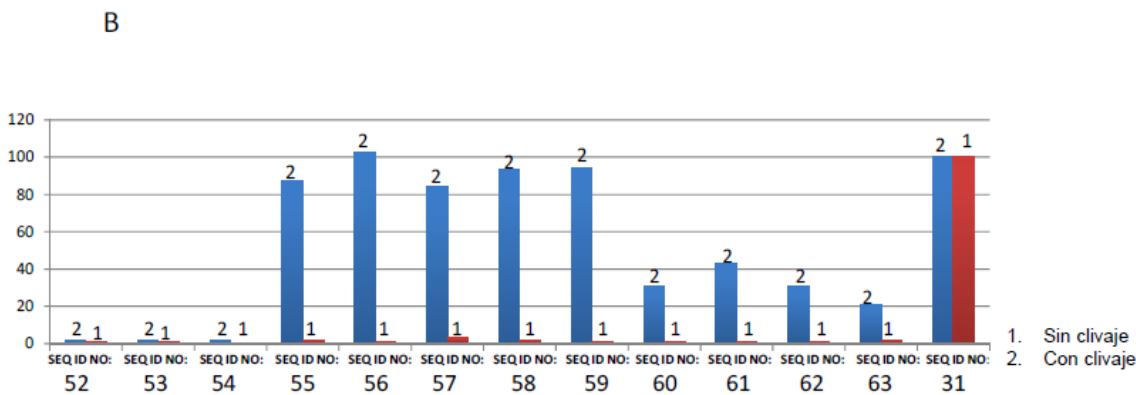


FIG. 5



En este sentido, teniendo en cuenta las sugerencias del examinador, es evidente que el péptido de bloqueo y la variante de SIRP- α se definen a partir de una generalización razonable de las secuencias de aminoácidos que han sido probadas y demostradas en la descripción de la presente solicitud, Teniendo en cuenta lo anterior, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción relacionada con la claridad de la reivindicación 1.

Por otra parte, me permito señalar que la anterior reivindicación 2 fue cancelada del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción sobre esta.

3. Nivel inventivo

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, el constructo que aquí se reclama no habría podido ser derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo y, en específico, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 solos o en combinación, como se explica a continuación.

Como se señaló anteriormente, la reivindicación 1 se modificó mencionando las secuencias de aminoácidos específicas de las variantes SIRP- α y del péptido de bloqueo basado en CD47. Teniendo en cuenta esta modificación, es evidente que en la nueva reivindicación 1 hace referencia a una generalización adecuada de los constructos para los cuales se encontró un efecto técnico sorprendente respecto al estado del arte, como se mencionó anteriormente en el ejemplo 5 de la presente solicitud. En específico, este ejemplo menciona que:

“Los inventores han demostrado que los péptidos bloqueantes basados en CD47 se pueden fusionar al extremo C terminal de una variante de SIRP- α y pueden bloquear la unión de la variante de SIRP- α a CD47 antes del clivaje del conector y liberar la variante de SIRP- α después del clivaje del conector (véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 55 en la Figura 5A y SEQ ID NOs: 55 y 56 en la Figura 5B).

En base a esta información, los inventores pueden crear proteínas de fusión de variantes de SIRP- α bloqueadas para CD47, es decir, fusionando un monómero de dominio Fc o HSA a una variante de SIRP- α , mediante la elección de la orientación (por ejemplo, fusión en N o C-terminal) que da mejores resultados en farmacocinética, eficacia, seguridad, producción y estabilidad del producto”.
(Subraya añadida).

(Páginas 127 y 128).

En vista de lo anterior y tal como lo reconoce el examinador, i) la diferencia de la invención definida en la reivindicación 1 y el constructo divulgado en el documento D1 consiste en el péptido de bloqueo basado en CD47 fusionado a la variante de SRIP- α , y ii) sí existe un efecto técnico relacionado con esta diferencia, teniendo en cuenta que se evidenciaron mejores resultados *farmacocinéticos, de eficacia y de seguridad*, entre otros, como se menciona en el extracto anterior de la descripción.

Como reconocería un experto en el campo técnico, el efecto producido por la modificación estructural de las proteínas y, aún más, la fusión de proteínas no puede predecirse, razón por la cual, a partir de las enseñanzas del documento D2 dicha persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna sugerencia o motivación para modificar el constructo divulgado en el documento D1 para así llegar al constructo de la presente invención esperando obtener una mejora en la actividad y en las características fisicoquímicas de la proteína. Más específicamente, resulta relevante señalar que el documento D2 se dirige al diseño de una variante del CD47 humano, como se muestra a continuación:

“En este estudio, nuestro objetivo fue diseñar una variante soluble de alta afinidad de CD47 ECD humano que se une a SIRPα humano para quitar la señal de “no comerme” y, por lo tanto, promover la eliminación del tumor por parte de los macrófagos. El bloqueo de SIRPα se dirige a una población celular mucho más definida que el bloqueo de CD47. Además, en comparación con los anticuerpos anti-SIRPα (12), un CD47-ECD diseñado puede exhibir una penetración tisular superior, utilizar el sitio de unión de CD47-SIRPα natural de modo que los mecanismos de resistencia sean difíciles de desarrollar y ser adecuado para una mayor manipulación química en aplicaciones de imágenes. Con este fin, hemos desarrollado una nueva técnica de ingeniería de proteínas, denominada ingeniería de “Velcro”, que aumenta la afinidad de las interacciones receptor-ligando al extender una interfaz de contacto existente a través de la extensión de péptidos en el extremo N terminal. Este enfoque debería ser bastante general para la maduración por afinidad de las interacciones receptor-ligando que son objetivos para el desarrollo terapéutico.”

(Documento D2, introducción).

Así pues, es evidente que existen diferencias marcadas en las enseñanzas del documento D2 y la presente invención, puesto que dicho documento se dirige a la manera de modificar una variante de CD47 para hacerla más afín a SIRP-α, mientras que en la presente solicitud, el constructo corresponde a una variante de SIRP-α fusionada con un péptido de bloqueo basado en CD47, razón por la que una persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna sugerencia de utilizar como base una variante de SIRP-α con base en el documento D2, puesto que, como se ha mencionado, la proteína base de la modificación es completamente diferente.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que una persona experta en el campo de la biotecnología no habría tenido ninguna motivación para modificar una variante SIRP-α mediante la fusión de un péptido de bloqueo derivado de CD47 para así llegar a un proteínas de fusión de variantes de SIRP-α bloqueadas para CD47, que proporcionan mejores resultados en farmacocinética, eficacia, seguridad, producción y estabilidad respecto a las variantes de SRIP-α conocidas en el estado del arte, es evidente que el constructo de la presente invención no resulta obvio a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 solos o en combinación y, en consecuencia, es inventivo.

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.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 Bis No. 4 – 41