

E. S. D.

Oficio No.: 8039

patentabilidad

de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 22 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 1 a 3 se han modificado para caracterizar los dominios variables de cadena alfa y beta de TCR por la secuencia de aminoácidos específica.
- Se han eliminado del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones 4 a 14, 24, 31 a 39.
- Se ha modificado la numeración y dependencias de las reivindicaciones 15 a 22, ahora son las nuevas reivindicaciones 4 a 11.
- La reivindicación 23 (nueva reivindicación 12) ha sido modificada con el fin de caracterizar la molécula de fusión de TCR-anti-CD3 por la secuencia de aminoácidos para los dominios variables de cadena alfa y beta.
- La reivindicación 25 es la nueva reivindicación 13, se ha modificado la numeración y su dependencia.
- Las nuevas reivindicaciones 14 y 15 corresponden a una modalidad preferida de la invención, una molécula de fusión de TCR-anti-CD3 debidamente caracterizada por la secuencia de aminoácidos para los dominios variables de cadena alfa y beta.
- Las reivindicaciones 26 y 27 son las nuevas reivindicaciones 16 y 17 respectivamente se ha modificado la numeración y su dependencia.
- La nueva reivindicación 18 corresponde a un vector de expresión que codifica la cadena alfa y la cadena beta, esta nueva reivindicación cuenta con pleno sustento en la página 34 del capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 28 a 30 y 40 corresponden a las nuevas reivindicaciones 19 a 21 y 22 respectivamente y ha modificado la numeración y sus dependencias.

Adicionalmente, el solicitante ha modificado el título de la solicitud en la forma que ha sido sugerida por el Examinador, así:

*“RECEPTORES DE CÉLULAS T QUE SE UNEN AL
COMPLEJO GGYDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02 Y MOLÉCULA DE FUSIÓN DE
TCR-ANTI CD3”*

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que no amplían el alcance de protección de la solicitud presentada originalmente y además encuentran soporte en la descripción de la solicitud.

2. ARGUMENTOS ACERCA DE LA MATERIA REIVINDICADA

2.1. Según las afirmaciones del Examinador, el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no se consideran una invención ya que argumenta que la materia reclamada corresponde a material biológico tal como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado.

2.2 En este sentido, el Solicitante menciona que la reivindicación independiente 1 ha sido modificada para definir un conjunto específico de TCR, el cual está debidamente caracterizado por sus características técnicas esenciales dadas por los pares de secuencias de los dominios variables de cadena beta y dominio variable de cadena alfa. Contrario a la afirmación del Examinador, el nuevo pliego reivindicatorio está dirigido a la protección de materia patentable. Como soporte de lo anterior, se puede distinguir en el Ejemplo 5 de la descripción, una manera de caracterización de un TCR mutado en al menos una región CDR, dichas mutaciones tienen como objetivo mejorar características de biodisponibilidad tales como la afinidad por el receptor, vida media, estabilidad y/o rendimiento y, por lo tanto, los TCR reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio no pretenden la protección de material biológico que se encuentre disponible en la naturaleza.

2.3 Así mismo, el Examinador asevera que no es correcto definir un receptor de linfocito en términos de porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan el dominio variable de cadena alfa de TCR y el dominio variable de cadena beta de TCR, debido que este tipo de definiciones abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la presente solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales en los CDRs.

2.4. En este sentido, es importante insistir que el nuevo capítulo reivindicatorio ha sido modificado para caracterizar a los TCR de manera tal que se indica cada una de las secuencias y estructuras aminoacídicas para el dominio variable de cadena alfa de TCR y el dominio variable de cadena beta de TCR tal y como fue solicitado por el Examinador.

3. ARGUMENTOS ACERCA DE MATERIA EXCEPTUADA DE PATENTABILIDAD

3.1 El examinador manifiesta que *“el objeto de las reivindicaciones 37 a 39 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a un método para el tratamiento de un sujeto humano o a una formulación inyectable para administrar a un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar una dosis farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un TCR que tiene la propiedad de unirse a un complejo GGYDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02A o una molécula de fusión de TCRantiCD3”*.

3.2 A este respecto es importante aclarar que las reivindicaciones 37 a 39 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, por lo tanto, se da por superada la objeción hecha por el Examinador

4. ARGUMENTOS ACERCA DE REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS

4.1 El examinador afirma que *“el uso de las reivindicaciones 31 a 36 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que mencionan que el TCR que tiene la propiedad de unirse a un complejo GGYDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02A; la molécula de fusión de TCR-anti CD3; el ácido nucleico que codifica una cadena alfa de TCR y/o una cadena beta de TCR; la célula no natural y/o purificada y/o modificada por ingeniería genética, especialmente una célula T, que presenta un TCR; y la composición farmacéutica que comprende estos, son para uso en medicina, preferentemente en un sujeto humano, o para su uso en un método de tratamiento de un cáncer o un tumor, preferentemente en un sujeto humano, en donde este tiene un tumor sólido que expresa MAGE A4 y es del subtipo HLA-A*02.”*

4.2 En este sentido, se informa la Examinador que las reivindicaciones 31 a 36 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. En conexión con lo anterior, la objeción del Examinador ha sido superada.

5. ARGUMENTOS ACERCA DEL TÍTULO DE LA SOLICITUD

5.1 Con respecto a lo que ha mencionado el examinador en cuanto al título de la solicitud, se debe tener en cuenta que el mismo se ha modificado de acuerdo con lo sugerido en el oficio de la referencia. En este orden de ideas, se debe dar por superada esta objeción.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

6.1. De acuerdo con la sugerencia hecha por el Examinador la reivindicación 3 ha sido modificada con el fin de incluir las características técnicas esenciales del TCR reclamado, las cuales se refieren a cada una de las secuencias para cada uno de los dominios variables de cadena alfa y beta, se solicita amablemente que se dé por superada la objeción correspondiente.

6.2. Así mismo, las reivindicaciones 4, 7, 9, 10, 11, 12, 24 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio, por lo tanto, se debe dar por superada la objeción referente a estas reivindicaciones.

6.3. Frente a la claridad de las reivindicaciones 28 y 29 (nuevas reivindicaciones 19 y 20 respectivamente) es importante resaltar que fueron modificadas con el fin de definir la célula hospedera en términos de una línea celular de acuerdo con la sugerencia hecha por el Examinador, en consecuencia, la objeción debe ser superada.

7. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

7.1. En relación con la objeción realizada sobre la claridad de la descripción, se ha modificado el pliego reivindicatorio con el objetivo que toda la materia reclamada cuente con pleno sustento a lo largo del capítulo descriptivo. Es importante resaltar que el capítulo reivindicatorio, ha sido modificado para que se caracterice los TCR por medio de las secuencias completas de aminoácidos de los dominios de cadena variable alfa y beta, eliminando cualquier característica que haga referencia a los porcentajes de identidad respecto de las cadenas de referencia, tal y como fue solicitado por el Examinador. En consecuencia, la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con pleno sustento en la descripción, la cual describe cada una de las secuencias reclamadas, así como su modelo de producción y uso, de modo que una persona medianamente versada en la materia técnica podría reproducir y utilizarlos TCR y las moléculas de fusión de acuerdo con las enseñanzas descritas a lo largo del capítulo descriptivo, en consecuencia, esta objeción debe darse por superada.

8. ESTADO DE LA TÉCNICA

8.1 El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención los documentos "*Modified soluble t cell receptor*" (WO2004074322) identificado de ahora en adelante como D1 y el documento titulado "*High avidity antigen recognizing constructs*" (WO2014118236), identificado de ahora en adelante como D2.

9. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

9.1. El Examinador ha objetado la altura inventiva de la reivindicación 3 en virtud de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2

9.2. Según las afirmaciones del Examinador "*La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el receptor de células T (TCR) divulgado de D1 consiste en que el TCR reclamado es capaz de unirse a un complejo GGYDGREHTV/MAGE A4 (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02 y comprende una cadena alfa con al menos una mutación de CDR (Ver tabla 1) respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2.*"

9.3. Así mismo según las opinión del Examinador *"No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del receptor de células T reclamado, es decir indicando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan el dominio variable de cadena alfa, que comprende mutaciones puntuales de CDRs y el dominio variable de cadena beta, que comprende mutaciones puntuales de CDRs. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada"*

9.4. Por lo tanto, el examinador determina que el problema técnico a resolver con la materia reclamada en la presente invención es *"¿Cómo modificar el receptor de células T (TCR) conocido en D1 con el fin de obtener un TCR alternativo, útil en el tratamiento de un cáncer o un tumor en un sujeto humano?"*

9.5. Además, el examinador afirma que el documento D2 proporciona motivaciones para producir un TCR que se une al epítipo humano MAGE A1278-286 presentado por el antígeno leucocitario humano (HLA), preferiblemente por HLAA02 caracterizado por el dominio variable de cadena beta de TCR de SEQ ID NO: 23 del documento D2 y el dominio variable de cadena alfa de TCR de SEQ ID NO: 27 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia, así como las reivindicaciones 4, 8 a 11, 15 a 20, 26 a 30 y 40.

9.6. Ahora bien, de acuerdo con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio, la presente solicitud está dirigida a la protección de un receptor de células T (TCR) que tiene la propiedad de unirse a un complejo GVDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02 y, que comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR y un dominio variable de cadena beta de TCR, en donde cada dominio variable de cadena alfa y beta se encuentra plenamente identificado por sus secuencias específicas.

9.7. En este sentido, la presente invención demuestra que los conjuntos de CDRs o dominios variables, proporcionan un evidente efecto técnico inesperado, asociado a la unión específica y de alta afinidad de TCR/ImmTAC por el complejo MAGE A4/HLA, que resulta mucho mayor que la presentada por el TCR nativo.

9.8. Es así, como los ensayos descritos a lo largo del capítulo descriptivo demostraron la mejora en la unión de TCR al complejo GVDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02, pero además otorgaron efectos técnicos sorprendentes que revelaron mejor estabilidad en una forma aislada y mejor especificidad.

9.9. Así mismo, los resultados de las Tablas 9 y 10, expusieron que los pares de dominios variables de cadena alfa y beta reclamados actualmente, exhibieron alta afinidad de unión al complejo MAGE A4 / HLA, en donde dicha afinidad varía desde unidades de micromolar media a una picomolar baja y, por lo tanto, son particularmente convenientes para usarse como reactivos terapéuticos solubles.

9.10. Aun de manera más específica en el Ejemplo 5, se identificaron cadenas alfa y/o beta de TCR que contenían ciertas mutaciones en la menos una región CDR con relación a las secuencias CDR mostradas en la Figura 2 (SEQ ID NO: 4 y 5). Estas secuencias de TCR reconocieron el complejo de GVDGREHTV-HLA-A*02 con una afinidad y/o vida media sorprendente, y en algunos casos, se identificaron otras mutaciones que mejoraban notablemente la estabilidad y/o rendimiento del TCR.

9.11. Adicionalmente, los resultados presentados en las tablas 9 y 10 indican que ciertas secuencias variables de TCR de la presente invención tuvieron una alta afinidad de unión por el complejo GVDREHTV-HLA-A*02 y además una vida media larga, y por lo tanto son particularmente adecuadas para su uso como reactivos terapéuticos solubles.

9.12. Adicionalmente, como se muestra en el Ejemplo 6, las moléculas de fusión que comprenden los TCRs fusionados con un scFv anti-CD3 fueron capaces de mediar una potente redirección de células T (CE 50 menor de 100 pM) contra células cancerosas que expresan el antígeno diana (NCI-H1703 - línea celular de cáncer de pulmón humano), con una reactividad mínima a los tejidos humanos sanos. Los datos demuestran una reactividad despreciable contra las células normales, con respecto a células positivas para el antígeno, dentro de un intervalo de concentraciones clínicamente relevantes, ≤ 1 nM. De igual manera, quedo demostrado que estas moléculas ImmTAC, presentan un alto nivel de potencia y especificidad y, por lo tanto, son óptimas para su uso terapéutico.

9.13. Por todo lo anterior, es evidente que el nuevo pliego reivindicatorio presenta todas las secuencias de manera específica para cada domino, las cuales han demostrado un efecto técnico extraordinario asociado a su especificidad. Así como, la secuencia de TCR proporciona un punto de partida ideal, para producir TCR que presenten actividad terapéutica, con características ideales para la inmunoterapia dirigida basada en TCR de cánceres que expresan MAGE A4.

9.14. De acuerdo con lo anterior, aun si la persona normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, le sería imposible llegar de manera obvia a la materia de la reivindicación 3, así como tampoco sería obvio obtener el efecto técnico sorprendente conseguido con el TCR de la invención.

9.14. En conexión con lo expuesto anteriormente, se debe reconocer que los documentos D1 y D2 en combinación no logran anticipar de manera obvia a los TCRs reclamados tal y como están caracterizados en el nuevo pliego reivindicatorio y por lo tanto no solucionarían el problema técnico resuelto por la presente solicitud de patente, de manera que se debe reconocer que las reivindicaciones 1 a 22 cumplen con el requisito de altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados.

10. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

11. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones;

12. NOTIFICACIONES

12. 1Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

PDB