

P-16693

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002229**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. **11405** notificado mediante notificación electrónica el 14 de septiembre de 2020, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

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 dieciséis (16) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En términos generales, las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio han sido limitadas a las secuencias de aminoácidos de los constructos R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3 que demostraron una unión deseada (véanse). En particular, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** La reivindicación 1 fue modificada para especificar que el constructo reconocedor de antígeno se une de forma específica y/o selectiva a un péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 58 a 67. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la antigua reivindicación 2 y en la página 4, líneas 23 a 26 de la solicitud

PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 1er párrafo completo de la página 5 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).

- 1.2** La reivindicación 1 fue modificada adicionalmente para especificar que dicho constructo reconocedor de antígeno comprende regiones determinantes complementarias CDR1 a CDR3 específicas, y que el constructo reconocedor de antígeno comprende CDRs con las respectivas secuencias de aminoácidos con no más de uno, dos o tres aminoácidos modificados, en donde dicho aminoácido modificado se selecciona de entre una inserción, delección o sustitución de aminoácidos. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en las antiguas reivindicaciones 1, 4 a 6 y 8, y en la página 4, líneas 1 a 5, la página 6, líneas 9 a 17, y en la página 8, segundo párrafo de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 2do párrafo completo de la página 4, el 1er párrafo de la página 7, y el 2do párrafo completo de la página 9 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.3** La nueva reivindicación 2 es esencialmente idéntica a la nueva reivindicación 1, pero se encuentra dirigida a un receptor de linfocito T o un fragmento de unión a antígeno del mismo y no menciona ningún CDR2, ya que el CDR2 no es un requisito para la unión de un TCR.
- 1.4** La antigua reivindicación 2, que corresponde a la nueva reivindicación 3, fue modificada para especificar que el péptido antigénico es el péptido de la SEQ ID NO: 58. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la página 4, línea 26 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada, en donde se describe dicha secuencia como un péptido COL6A3 antigénico preferido (véase el 1er párrafo completo de la página 5 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.5** Se ha agregado una nueva reivindicación 4 que especifica las secuencias de aminoácidos del CDR2 para la reivindicación 2. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en las antiguas reivindicaciones 1, 4 a 6 y 8, así como en la página 3, línea 14 y la Tabla 1 en las páginas 27 a 31 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el último párrafo de la página 3, la Tabla 1 en las páginas 31 a 36 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).

- 1.6** Se ha agregado una nueva reivindicación 6 que especifica que el TCR es un TCR de cadena sencilla (scTCR). El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la página 10, línea 5 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el último párrafo completo de la página 11 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.7** La nueva reivindicación 7 especifica que el constructo reconocedor de antígeno comprende una región de cadena variable alfa de TCR y una región de cadena variable beta de TCR. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en las antiguas reivindicaciones 8 y 9, y en la página 7, líneas 1 y 2 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el párrafo que conecta las páginas 7 y 8 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.8** La antigua reivindicación 4, que corresponde a la nueva reivindicación 8 fue modificada eliminando la materia inventiva redundante con respecto a la materia reclamada en la nueva reivindicación 1 y en la nueva reivindicación 2.
- 1.9** Se ha agregado una nueva reivindicación 9, la cual especifica que el constructo reconocedor de antígeno es un TCR, o un fragmento del mismo, compuesto por una cadena α de TCR y una cadena β de TCR, en donde dicho TCR comprende además la región constante que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre las cadenas α y β acorde con las SEQ ID NO: 5 y 11 respectivamente, o 17 y 23 respectivamente; o 29 y 35 respectivamente. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la página 7, líneas 10 a 14 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 1er párrafo completo de la página 8 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.10** Las antiguas reivindicaciones 5 a 8 y 13 no se presentan en esta oportunidad.
- 1.11** La antigua reivindicación 11, que corresponde a la nueva reivindicación 12, fue modificada eliminando las características opcionales y haciendo claridad en que la célula huésped es recombinante. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la página 1 (introducción) y en el párrafo que conecta las páginas 18 y 19, así como en la página 17, líneas 5 a 6 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 1er párrafo de la página 1 y el párrafo que conecta

las páginas 19 y 20 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).

- 1.12** La nueva reivindicación 13 especifica la expresión del constructo que reconoce el antígeno. El soporte para dicha reivindicación puede encontrarse, entre otras cosas, en la página 21, líneas 1 a 2 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 1er párrafo completo de la página 24 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.13** Las antiguas reivindicaciones 14 y 15 han sido modificadas para hacer referencia a métodos *in vitro*. El soporte para dicha modificación puede encontrarse en el 1er párrafo de la página 16 de la solicitud como fue presentada originalmente (véase el 2do párrafo de la página 18 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019).
- 1.14** La reivindicación 15 fue modificada también para eliminar la característica opcional.
- 1.15** 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, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de ajustar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio y teniendo en cuenta la amable sugerencia del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“RECEPTORES DE LINFOCITOS T RECOMBINANTES QUE RECONOCEN UN PÉPTIDO
ANTIGÉNICO COL6A3 PARA INMUNOTERAPIA”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta pago por una (1) reivindicación adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas mayor que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se presenta el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

En caso de considerar que es necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad, agradecemos notificarnos al respecto para proceder a realizar el pago correspondiente.

4. El objeto de la solicitud puede ser objeto de patente

El solicitante manifiesta que el nuevo capítulo reivindicatorio no se hace referencia a los usos de la invención, señaladas como materia no patentable por el examinador en su oficio, por lo cual es posible manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no busca protección para los usos de la invención, sino para productos y procesos, los cuales son susceptibles de patentabilidad de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486/00.

5. Claridad 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 a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante lo anterior, a continuación se presentan algunas aclaraciones:

- 5.1** El examinador objeta que la antigua reivindicación 1 no presenta sustento en el capítulo descriptivo ya que está dirigida a un TCR definido solo por su CDR3, por lo que sugiere definir incluir los seis CDRs como una característica esencial del TCR. En respuesta a la sugerencia del examinador, las reivindicaciones independientes ahora recitan los seis CDRs.

- 5.2** El examinador objeta que la antigua reivindicación 1 no es clara porque considera que el uso del término "al menos" es impreciso. El examinador sugiere indicar todas las características técnicas estructurales esenciales del TCR en la reivindicación 1, entre otras cosas, los respectivos SEQ ID NO. En respuesta a la sugerencia del examinador, este término ha sido eliminado. Además, las reivindicaciones independientes ahora indican los seis CDRs y sus respectivos SEQ ID NO.
- 5.3** El examinador considera además que en la antigua reivindicación 1 no define el constructo por sus características técnicas funcionales. El examinador sugiere definir que el TCR se une al antígeno COL6A3. En respuesta a la sugerencia del examinador, las reivindicaciones independientes ahora mencionan la unión a COL6A3 y sus respectivos SEQ ID NO.
- 5.4** El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 1 y 4 a 7 no presentan sustento en la descripción, ya que considera que la identidad de secuencia de al menos 50% con las secuencias indicadas incluye una serie de variantes estructurales que no se describen explícitamente y no se han investigado. En respuesta a la objeción, las reivindicaciones independientes ahora enumeran los seis CDRs con sus respectivos SEQ ID NO. Las variantes están limitadas a tan solo una, dos o tres modificaciones de aminoácidos. Se apreciará que la introducción de tales modificaciones de aminoácidos simples, dobles o triples está dentro del conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en la materia.
- 5.5** El examinador objeta que los términos "y/o", "opcionalmente" y "preferiblemente" impiden establecer de manera puntual la modalidad de la materia reclamada. En respuesta a la objeción, estos términos han sido eliminados del nuevo pliego reivindicatorio.

- 5.6** El examinador objeta que la célula hospedadora de la reivindicación 11 no está definida en términos de una línea celular. Al respecto, se aclara que la esencia de la invención no es una línea celular específica, sino cualquier línea celular adecuada que sea capaz de expresar el constructo de ácido nucleico para expresar el constructo reconocedor de antígeno de la invención. Por lo tanto, consideramos que limitar la célula hospedadora a un solo tipo específico de célula restringiría indebidamente la invención y privaría injustificadamente a los inventores del alcance de la protección a la que tiene lugar la invención.
- 5.7** El examinador objeta que las reivindicaciones 14 y 15 no son claras porque no se define si dicho método se realiza *in vitro* o *in vivo*. En consecuencia, el examinador considera que el alcance de la reivindicación incluiría un método de tratamiento, el cual es materia no patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486. En respuesta a la objeción, los métodos del nuevo pliego reivindicatorio han sido limitados a métodos *in vitro*.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y presenta sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486.

6. Suficiencia de la divulgación contenida en la descripción

El examinador objeta que la descripción solamente divulga de manera suficientemente completa los TCR específicos con secuencias específicas que se enseñan en los Ejemplos 1 a 3. El examinador objeta además que las reivindicaciones se refieren a constructos de unión a antígenos (incluidos anticuerpos y fragmentos de los mismo), pero que la descripción solamente divulga el desarrollo concreto y explícito de TCR específicos.

Al respecto, se hace notar que en el nuevo pliego reivindicatorio se reclama la unión al antígeno COL6A3 por parte de un constructo definido por sus seis CDRs. En cuanto a la aplicabilidad de los CDRs de los TCR a los anticuerpos, se hace notar que la persona del oficio normalmente versada en materia está en capacidad de incluir los CDRs de un TCR también en un anticuerpo. Para aclarar esta situación, en el nuevo pliego reivindicatorio se ha incluido una nueva reivindicación 2 dirigida únicamente a los TCRs.

7. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad del constructo reconocedor de antígeno de las antiguas reivindicación 1, 3 a 12 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (US9228007, titulado: "*Recombinant human progenitor cells, engineered human thymocytes and engineered human T cell*"). El examinador no presenta objeción en cuanto a la antigua reivindicación dependiente 2.

En particular, el examinador objeta que las características esenciales de la antigua reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, ya que dicho documento divulga un TCR que comprende la SEQ ID NO: 27, que incluye una sección que es 53,9% idéntica a la SEQ ID NO: 9 de la antigua reivindicación 1. El examinador además objeta que la SEQ ID NO: 27 del documento D1 también incluye secciones 100% idénticas a las SEQ ID NO: 7, 8 y 10 de la presente invención.

El examinador también considera que las reivindicaciones dependientes 3 a 12 carecen de novedad con respecto al documento D1. Sin embargo, no proporciona comentarios detallados sobre estas reivindicaciones.

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Por lo tanto, si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo divulgado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo, mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación del estado de la técnica.

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce este despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en el documento D1, lo cual no sucede con los elementos de la presente solicitud.

Como primera medida, se hace notar que, de acuerdo con las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación 1 reclama que el constructo reconocedor de antígeno se une de forma específica y/o selectiva a un péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 58 a 67. Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 reclama que dicho constructo reconocedor de antígeno comprende regiones determinantes complementarias CDR1 a CDR3 que tienen secuencias de aminoácidos específicas, de acuerdo con los SEQ ID NO: reclamados, y que el constructo reconocedor de antígeno comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de CDR con no más de uno, dos o tres aminoácidos modificados, en donde dicho aminoácido modificado se selecciona de una inserción, delección o sustitución de aminoácidos.

Por el contrario, el documento D1 no describe un constructo reconocedor de antígeno que comprende los 6 CDR recitados en la nueva reivindicación 1, que se une específica o selectiva al péptido antigénico COL6A3. De hecho, el TCR divulgado en el documento D1 que tiene la SEQ ID NO: 27 se une al epítipo QL10 del VIH GP160, y no al péptido antigénico COL6A3.

Por tanto, dado que el arte previo contenido en el documento D1 no divulga de forma total y absoluta la invención de la presente solicitud, es posible manifestar que el constructo reconocedor de antígeno reclamado por mi mandante es novedoso con respecto al estado de la técnica disponible, cumpliendo así con el requerimiento del artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del constructo reconocedor de antígeno de la antigua reivindicación 2 a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos **US9228007** (D1) y **WO2011113819** (D2), siendo el documento D1 el estado de la técnica anterior más cercana al objeto de dicha invención.

En particular, el examinador señala que diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el TCR divulgado en documento D1 consiste en que el antígeno específico de unión del TCR es un péptido antigénico COL6A3, pero señala que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que considera que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del TCR reclamado, las cuales considera son indispensables para que ocurra la unión al antígeno blanco, es decir, el examinador considera que no se indica la estructura de aminoácidos completa (Con su respectivo SEQ ID NO.), tanto del dominio variable de la cadena alfa y del dominio variable de la cadena beta del TCR o, de los seis CDRs que caracterizan el TCR reclamado. En consecuencia, el examinador manifiesta que no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción que relacionan TCRs con estructuras específicas, con la materia reivindicada.

En este sentido, se desea llamar la atención 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 TCR divulgado en D1 y D2, 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 el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que el documento D1 no sería considerado por la persona del oficio normalmente versada en la materia como un documento relevante para llegar al objeto de la presente solicitud, dado que no se relaciona en absoluto con constructos reconocedores de antígeno, tales como TCRs, que se unen a un péptido antigénico COL6A3.

Por su parte, el documento D2 describe el péptido antigénico COL6A denominado Col6A3-001 de secuencia SYLQAANAL según se divulga en la SEQ ID NO: 23 (véase la página 22), Col6A3-002, Col6A3-003, Col6A3-004 de secuencia FLLDGSANV (SEQ ID NO: 68), NLLDLDYEL (SEQ ID NO: 69) y FLIDSSEGV (SEQ ID NO: 70), respectivamente (véanse todas en la página 24) y su uso teórico para producir linfocitos T activados que reconocen selectivamente estos péptidos (véase la página 102 del documento D2). En la sección experimental, el documento D2 describe un intento de generar líneas de linfocitos T específicas dirigidas contra Col6A3-001 de SEQ ID NO: 23 que fracasó ya que no se pudieron obtener linfocitos T positivos contra este antígeno. Los otros péptidos antigénicos de Col6A no fueron probados. Por lo tanto, el documento D2 divulga CTLs que teóricamente se unen al péptido Col6A3-002 de secuencia FLLDGSANV. El documento D2 no divulga el aislamiento ni caracterización del TCR. Además, el documento D2 no contiene enseñanza alguna sobre las posibles reacciones de los TCR con péptidos distintos al péptido blanco, ni los riesgos de seguridad eventualmente asociados.

En contraste con el arte previo citado por el examinador, el constructo de unión a antígeno de las reivindicaciones 1 y 2 se une específica o selectivamente al péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 58 a 67. Como se detalla en la página 4, línea 30 a página 5, línea 4 de la solicitud PCT/EP2017/066630 como fue publicada (véase el 2do párrafo completo de la página 5 de la descripción radicada bajo NC2019/0002229 el 11 de marzo de 2019), el término "selectividad" o "reconocimiento y unión selectiva" se refiere a la facultad de un constructo reconocedor de antígeno para reconocer selectivamente o unirse a preferiblemente a un epítipo específico y que preferiblemente muestra reactividad cruzada nula o ínfima con otro epítipo. El efecto técnico ventajoso asociado con dicha capacidad de unirse específica o selectivamente a un péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 58 a 67 es, por lo tanto, que los constructos de unión a antígeno tienen reactividad cruzada nula o ínfima con otro epítipo. Los constructos de unión a antígeno que tienen reactividad cruzada

nula o ínfima con otro epítipo tienen un riesgo reducido de producir efectos fuera del objetivo y, por tanto, son más seguros para el paciente.

Este efecto se ha demostrado por primera vez en la presente solicitud de patente para los constructos de unión a antígeno definidos en las reivindicaciones 1 y 2. En particular, se probó la unión de los constructos R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3 al péptido específico COL6A3-002 cuando este es presentado en complejo con HLA-A*02, así como también se probó la unión a otros péptidos no relacionados. Por ejemplo, R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3 reconocen específicamente COL6A3-002 puesto que linfocitos T CD8+ primarios humanos que reexpresan este TCR liberan IFN γ tras la co-incubación con células diana HLA-A*02+ y se unen a tetrámeros de HLA-A*02, respectivamente, cargados con péptido COL6A3-002 o variantes de sustitución de alanina y de glicina de COL6A3-002 (véase la Figura 1 (R4P1D10), Figura 6 (R4P3F9), Figura 10 (R4P3H3)) o con diferentes péptidos que muestran un alto grado de similitud de secuencia con COL6A3-002 (véase la Figura 2 (R4P1D10), Figura 7 (R4P3F9), Figura 11 (R4P3H3)), en la que el péptido NYESO1-001 se usa como control negativo. Puede verse a partir de estos datos que ninguno de los constructos probados por los inventores se une, por ejemplo, a los péptidos AGRN-001, Clasp1-001, VWA2-001, VWF-001, porque la liberación de IFN-gamma obtenida en la prueba con estos péptidos se encontraba en el intervalo de liberación de IFN-gamma obtenida para el control negativo NY ESO-001 y, por lo tanto, corresponde solo ruido de fondo.

La presente solicitud además muestra que la reexpresión R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3 conduce a la unión selectiva de tetrámeros de HLA-A*02/COL6A3-002 pero no de tetrámeros de HLA-A*02/NYESO1-001 en las diferentes líneas celulares probadas (véanse las figuras 3 a 5 para R4P1D10, las figuras 8 y 9 para R4P3F9 y la figura 12 para R4P3H3).

Por tanto, estos resultados demuestran la unión específicamente de R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3 al epítipo especificado y su reducido riesgo de reactividad cruzada. Es evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia que el riesgo reducido de reactividad cruzada está asociado con un riesgo reducido de efectos fuera del objetivo, lo cual se sabe que son perjudiciales para los pacientes que reciben una terapia dada.

Además, la unión específica demostrada para los constructos al epítipo especificado y el riesgo reducido de reactividad cruzada se pueden extrapolar a los constructos reconocedores de antígenos definidos en la nueva reivindicación 2, porque dichos

constructos reconocedores de antígenos se definen como que comprenden las CDR 1 y 3 de los TCRs divulgados en los ejemplos de la solicitud. Es bien conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que las secuencias de aminoácidos del CDR1 y, más particularmente, del CDR3 de los TCRs, a diferencia de los anticuerpos, son las más relevantes para la unión de antígenos y la especificidad de unión. Se sabe que el CDR2 participa en el reconocimiento del MHC. En consecuencia, para la persona del oficio normalmente versada en la materia es suficiente definir los constructos reconocedores de antígeno estructuralmente en términos de las secuencias de aminoácidos del CDR1 y CDR3 derivadas de un TCR parental para definir estructuralmente un constructo reconocedor de antígeno que se une con la misma especificación. El efecto técnico ventajoso de la presente invención queda así demostrado en todo el alcance de la reivindicación 2 en particular.

Así, en vista de las aclaraciones aquí realizadas, se hace notar que ninguno de los documentos D1 o D2 citados por el examinador describe o sugiere que un constructo reconocedor de antígeno, que comprende los CDRs con las secuencias de aminoácidos definidas en la reivindicación 1 y 2 derivadas de los constructos ejemplares R4P1D10, R4P3F9 y R4P3H3, sea eficaz en el tratamiento del cáncer y a la vez que sea más seguro. Por lo tanto, el objeto reivindicado por la presente solicitud es inventivo con respecto al arte previo conteindo en D1 y D2.

Igualmente, si bien cada país tiene soberanía en establecer la patentabilidad de una solicitud, se hace la novedad y nivel inventivo, que corresponden a conceptos universales, ya ha sido reconocida por la Oficina Europea de Patentes para el objeto reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio (véase la solicitud EP 3500593).

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones implica un nivel inventivo con respecto al estado del arte, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

9. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) El objeto de la presente solicitud puede ser objeto de patente de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuento con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iv) La invención no está comprendida en el estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 16 de la Decisión 486.
- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "RECEPTORES DE LINFOCITOS T RECOMBINANTES QUE RECONOCEN UN PÉPTIDO ANTIGÉNICO COL6A3 PARA INMUNOTERAPIA" 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 el señor examinador 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.

10. Anexos

10.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye dieciséis (**16**) reivindicaciones.

10.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

10.3 Recibo de pago por una (1) reivindicación adicional.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un constructo reconocedor de antígeno que se une específica o selectivamente a un péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en cualquiera de las SEQ ID NO:58-67, caracterizado porque dicho constructo reconocedor de antígeno comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs):

(i) CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 15, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 y SEQ ID NO: 21, respectivamente; o

(ii) CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 9, respectivamente; o

(iii) CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 y SEQ ID NO: 27, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 33, respectivamente;

en el que dicho constructo de reconocimiento de antígeno comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de CDR con no más de uno, dos o tres aminoácidos modificados, en el que dicho aminoácido modificado se selecciona de una inserción, delección o sustitución de aminoácidos.

2. Un constructo reconocedor de antígeno que comprende un receptor de linfocito T (TCR) o un fragmento del mismo que se une específica o selectivamente a un péptido antigénico COL6A3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se muestra en cualquiera de las SEQ ID NO: 58 a 67, caracterizado porque dicho constructo de reconocimiento de antígeno comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs):

(i) CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 15, respectivamente, y las CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 21 , respectivamente; o

(ii) CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3, respectivamente, y las CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 9 , respectivamente; o

(iii) CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 27, respectivamente, y las CDR1 y CDR3 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 33 , respectivamente;

en el que dicho constructo de reconocimiento de antígeno comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de CDR con no más de uno, dos o tres aminoácidos modificados, en el que dicho aminoácido modificado se selecciona de una inserción, delección o sustitución de aminoácidos.

3. El constructo reconocedor de antígeno acorde con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho constructo reconocedor de antígeno es capaz de unirse específica y/o selectivamente a un péptido antigénico COL6A3 de SEQ ID NO:58.

4. El constructo reconocedor de antígeno de la reivindicación 2, caracterizado porque dicho constructo reconocedor de antígenos comprende además

(i) la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, o

(ii) la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o

(iii) la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 y la CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32.

5. El constructo reconocedor de antígeno acorde con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el constructo reconocedor de antígeno es un anticuerpo, o un derivado o fragmento del mismo, o un receptor de linfocito T (TCR), o un derivado o fragmento del mismo.

6. El constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dicho constructo reconocedor de antígeno es un TCR de cadena sencilla (scTCR).

7. El constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una región de cadena variable alfa de TCR y una región de cadena variable beta de TCR,

(i) en donde dicha región de cadena variable alfa de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 16, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 16 y en donde la región de la cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 13, 14 y 15, y

en donde dicha región de cadena variable beta de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 22, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y en donde la región de cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 19, 20 y 21, o

(ii) en donde dicha región de cadena variable alfa de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 4, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 4 y en donde la región de cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 1, 2 y 3, y

en donde dicha región de cadena variable beta de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 10, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y en donde la región de cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 7, 8 y 9, o

(iii) en donde dicha región de cadena variable alfa de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 28, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 28 y en donde la región de la cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 25, 26 y 27, y

en donde dicha región de cadena variable beta de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 50% de identidad con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y en donde la región de cadena variable alfa de TCR comprende las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 31, 32 y 33.

8. El constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende una cadena α o γ de TCR; o una cadena β o δ de TCR.

9. El constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el constructo reconocedor de antígenos es un TCR, o un fragmento del mismo, compuesto por una cadena α de TCR y una cadena β de TCR, en donde dicho TCR comprende además la región constante que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la cadena α y β acorde con SEQ ID NO: 17 y 23, la cadena α y β acorde con SEQ ID NO: 5 y 11, y la cadena α y β acorde con SEQ ID NO: 29 y 35.

10. Un ácido nucleico que codifica un constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un vector de expresión que comprende un ácido nucleico acorde con la reivindicación 10.

12. Una célula hospedadora recombinante caracterizada porque comprende el constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o el ácido nucleico acorde con la reivindicación 10, o el vector acorde con la reivindicación 11.

13. Una célula hospedadora recombinante acorde con la reivindicación 12, caracterizada porque la célula hospedadora recombinante expresa el constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o el ácido nucleico acorde con la reivindicación 10, o el vector acorde con la reivindicación 11, o la célula hospedadora recombinante acorde con la

reivindicación 12 o 13, y un vehículo, estabilizante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un método *in vitro* para producir una línea celular que exprese el constructo reconocedor de antígeno específico de COL6A3, caracterizado porque comprende:

- a. proporcionar una célula hospedadora adecuada,
- b. proporcionar un constructo genético que comprende una secuencia codificante que codifique un constructo reconocedor de antígeno acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
- c. introducir en dicha célula hospedadora adecuada dicho constructo genético, y
- d. expresar el citado constructo genético por la citada célula hospedadora adecuada.

16. El método *in vitro* acorde con la reivindicación 15, caracterizado porque además comprende aislar y purificar el constructo reconocedor de antígeno a partir de la célula hospedadora adecuada.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002229

Recibo: 20-90680

Fecha: 10/11/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 463928

CUS: 796147877

Patente PCT

NUEVOS RECEPTORES DE LINFOCITOS T E INMUNOTERAPIA BASADA EN EL USO DE LOS MISMOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 42,000	\$ 42,000
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 209,000