

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 2 de noviembre de 2018, con el N° NC2018/0011972, por IMMUNOCORE LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “RECEPTORES DE CÉLULAS T”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2017/050985 del 7 de abril de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 851 el 8 de febrero de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8039, notificado el 07 de julio de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0011972 el 25 de septiembre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 22 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0011972 el 25 de septiembre de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a un receptor de células T (TCR) que comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR y un dominio variable de cadena beta de TCR, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2004074322, en que el TCR reclamado comprende una estructura aminoácida específica que caracteriza el dominio variable de cadena alfa de TCR y el dominio variable de cadena beta de TCR, la cual permite reconocer y unirse al complejo GYDGREHTV/MAGE A4 (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el TCR de la invención caracterizado por diferentes secuencias de aminoácidos mutadas

Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

que caracterizan las regiones variables de cadena alfa y beta de TCR mejoran la estabilidad y/o el rendimiento de dicha molécula, además, evidencian una alta afinidad de unión (K_D entre 3.5 μM y 71.4 μM - K_D entre 11pM y 3013 pM – Usando Biacore) y, una mayor semivida para el complejo GVDGREHTV HLA-A*02. En consecuencia, son particularmente adecuadas para usarse como reactivos terapéuticos solubles (Ejemplo 5 - Tablas 9 y 10 – Capítulo descriptivo); (ii) las moléculas ImmTAC 1 – 5 (comprenden diferentes dominios variables de cadena alfa y beta de TCR, fusionados a las secuencias de dominio constante extracelular alfa o beta que contienen un enlace disulfuro no nativo, en donde, la cadena beta se fusiona a través de un enlazador a un scFv anti-CD3), son capaces de mediar una potente (es decir, CE_{50} menor de 100 pM) redirección de células T contra células cancerosas que expresan el antígeno diana (NCI-H1703 - línea celular de cáncer de pulmón humano). No se detectó activación de células T contra células cancerosas negativas para el antígeno (línea celular de adenocarcinoma papilar humano NCI-H441 para moléculas ImmTAC 1-2, y línea celular de cáncer de mama humano CAMA-1 para moléculas ImmTAC 3-5), dentro del intervalo de concentraciones clínicas relevantes (≤ 1 nM), lo que demuestra que la respuesta es específica (Ejemplo 6, Tabla 12, Fig. 7 y 8 - Capítulo descriptivo); y (iii) las moléculas ImmTAC (1 y 4) muestran la destrucción por células T redirigidas de células tumorales positivas para el antígeno a una concentración de 0,01 nM. No se observa destrucción de células negativas para el antígeno incluso a la máxima concentración (0,5 nM). Estos datos confirman que ImmTAC1 e ImmTAC4 median una potente destrucción por células T redirigidas de células tumorales positivas para el antígeno (Ejemplo 7, Fig. 11 - Capítulo descriptivo). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 22 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0011972 el 25 de septiembre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “RECEPTORES DE CÉLULAS T QUE SE UNEN AL COMPLEJO GVDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02 Y MOLÉCULA DE FUSIÓN DE TCR-ANTI CD3”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

Clasificación IPC: C07K 14/725.

Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

Reivindicaciones: 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0011972 el 25 de septiembre de 2020, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: IMMUNOCORE LIMITED.

Domicilio: 101 PARK DRIVE MILTON PARK ABINGDON OXFORDSHIRE OX14 4RY, INGLATERRA, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA.

Inventores: Conor HAYES, Linda HIBBERT, Nathaniel LIDDY, Tara MAHON y Marine RAMAN.

Prioridad N°: 8/04/2016, GB (REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA), 1606009.7.

Solicitud internacional N°: PCT/GB2017/050985

Fecha: 7 de abril de 2017.

Vigente desde: 7 de abril de 2017

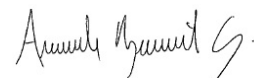
Hasta: 7 de abril de 2037.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a IMMUNOCORE LIMITED, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de noviembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.11.30
17:01:23 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un receptor de células T (TCR) que tiene la propiedad de unirse a un complejo GVYDGREHTV (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

- (a) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (b) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR dominio con variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;
- (c) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (d) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (e) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (f) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27;
- (g) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (h) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (i) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (j) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (k) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;



Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

- (l) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (m) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (n) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (o) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65;
- (p) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66;
- (q) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67;
- (r) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;
- (s) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69;
- (t) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
- (u) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (v) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (w) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (x) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (y) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;



Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

- (z) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (aa) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (bb) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (cc) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (dd) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;
- (ee) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72;
- (ff) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73;
- (gg) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;
- (hh) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75;
- (ii) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76;
- (jj) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77;
- (kk) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78;
- (ll) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

2. Un TCR como el reclamado en la reivindicación 1, en donde el TCR con dominio variable de cadena alfa comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de



Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

3. Un TCR como el reclamado en la reivindicación 1, en donde el TCR con dominio variable de cadena alfa comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

4. Un TCR según cualquier reivindicación anterior, que es un heterodímero alfa-beta, que tiene una secuencia de dominio constante TRAC de cadena alfa y una secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2 de cadena beta.

5. Un TCR según la reivindicación 4, en donde las secuencias de dominio constante de cadena alfa y beta están modificadas por truncamiento o sustitución para eliminar un enlace disulfuro nativo entre la Cys4 del exón 2 de TRAC y la Cys2 del exón 2 de TRBC1 o TRBC2.

6. Un TCR según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la(s) secuencia(s) de dominio constante de cadena alfa y/o beta están modificadas por sustitución con residuos de cisteína de la Thr 48 de TRAC y la Ser 57 de TRBC1 o TRBC2, formando dichas cisteínas un enlace disulfuro no nativo entre los dominios constantes alfa y beta del TCR.

7. Un TCR según cualquier reivindicación anterior, que está en un formato monocatenario del tipo $V\alpha$ -L- $V\beta$, $V\beta$ -L- $V\alpha$, $V\alpha$ - $C\alpha$ -L- $V\beta$, $V\alpha$ -L- $V\beta$ - $C\beta$, en donde $V\alpha$ y $V\beta$ son regiones variables α y β de TCR, respectivamente, $C\alpha$ y $C\beta$ son regiones constantes α y β de TCR, respectivamente, y L es una secuencia enlazadora.

8. Un TCR según cualquier reivindicación anterior asociado a un marcador detectable, un agente terapéutico o un resto modificador de PK.

9. Un TCR según la reivindicación 8, en donde un anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo C o N de la cadena alfa o beta del TCR.

10. Un TCR según la reivindicación 9, en donde el anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo C o N de la cadena beta del TCR a través de una secuencia enlazadora.

11. Un TCR según la reivindicación 10, en donde la secuencia enlazadora se selecciona del grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 30), GGGSG (SEQ ID NO: 31), GGSGG (SEQ ID NO: 32), GSGGG (SEQ ID NO: 33), GSGGGP (SEQ ID NO: 34), GGEPS (SEQ ID NO: 35), GGEGGGP (SEQ ID NO: 36) y GGEGGGSEGGGS (SEQ ID NO: 37).



Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

12. Una molécula de fusión de TCR-anti-CD3, en donde:

- (a) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (b) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR dominio con variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;
- (c) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (d) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;
- (e) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (f) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27;
- (g) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (h) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (i) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (j) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (k) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (l) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (m) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;



Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

- (n) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- (o) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65;
- (p) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66;
- (q) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67;
- (r) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;
- (s) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69;
- (t) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
- (u) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (v) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (w) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (x) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (y) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (z) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (aa) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

- (bb) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (cc) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;
- (dd) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;
- (ee) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72;
- (ff) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73;
- (gg) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;
- (hh) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75;
- (ii) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76;
- (jj) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77;
- (kk) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78;
- (ll) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79;

y en donde el anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo N o al extremo C de la cadena beta de TCR a través de una secuencia enlazadora seleccionada entre las SEQ ID NO: 30-37.

13. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 12, que comprende

Resolución N° 77127

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

- (a) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 42;
- (b) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 43;
- (c) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 39 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 44;
- (d) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45; o
- (e) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 41 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45.

14. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 13 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45.

15. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 13 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 42.

16. Un ácido nucleico que codifica una cadena alfa de TCR y/o una cadena beta de TCR según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 16.

18. Un vector de expresión como el reivindicado en la reivindicación 17 en donde el vector comprende un primer marco de lectura abierta que codifica una cadena alfa de TCR y un segundo marco de lectura abierta que codifica una cadena beta de TCR.

19. Una línea celular que alberga

- (a) un vector de expresión según la reivindicación 17 o 18 que codifica cadenas alfa y beta de TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en una sola fase de lectura abierta o dos fases de lectura abierta distintas; o
- (b) un primer vector de expresión que comprende ácido nucleico que codifica la cadena alfa de un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un segundo vector de expresión que comprende ácido nucleico que codifica la cadena beta de un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

Resolución N° **77127**

Ref. Expediente N° NC2018/0011972

20. Una línea celular no natural y/o purificada y/o modificada por ingeniería genética, especialmente una línea celular T, que presenta un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21. Una composición farmacéutica que comprende un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, un ácido nucleico según la reivindicación 16 y/o una célula según la reivindicación 19 o 20, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un método para producir un TCR de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una molécula de fusión de TCR-anti-CD3 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que comprende a) mantener una célula de acuerdo con la reivindicación 19 en condiciones óptimas para la expresión del ácido de las cadenas de TCR y b) aislar las cadenas de TCR.

