

P-46724

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001420**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. 14176 notificado mediante notificación electrónica el 22 de noviembre de 2020, relacionado con el segundo 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 doce (12) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

El nuevo pliego reivindicatorio ha sido redirigido hacia la protección de un péptido sintético o recombinante que consiste en la SEQ ID NO: 57, un ácido nucleico que lo codifica, un vector de expresión, una célula huésped recombinante, una composición y una línea celular que lo comprende, un método para producir un péptido que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 57, un método *in vitro* para producir linfocitos T activados poniendo en contacto los linfocitos con el péptido.

El soporte para dicha modificación puede encontrarse en la descripción de la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en la Tabla 2 (página 13), Tabla 10-2 (página 26), Tabla 16 (página 159) y Tabla 20 (página 169) de la descripción como fue presentada con el radicado No. NC2019/0012082 del 29 de octubre de 2019.

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 adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN COL12A1 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN, INCLUIDO EL CÁNCER DE PULMÓN AMICROCÍTICO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

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

Igualmente, se solicita respetuosamente realizar un nuevo examen de patentabilidad para la materia del pliego reivindicatorio aquí presentado, por lo que se anexa comprobante de pago por concepto de solicitud de un nuevo examen de patentabilidad.

3. Claridad y sustento de las nuevas reivindicaciones

Si bien el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigido al péptido de la SEQ ID NO: 57, el solicitante se permite manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no da lugar a las objeciones de claridad y sustento en la descripción manifestadas por el examinador en el oficio de la providencia,.

En consecuencia, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio proporciona claridad a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con los requerimientos según el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Suficiencia de la descripción

El examinador objeta que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que considera que no se evidencia un desarrollo concreto y explícito con pruebas técnicas para:

"(i) un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 y en donde el TCR ha sido obtenido por mutagénesis o ha sido derivado de una biblioteca; (ii) un ácido nucleico recombinante o sintético que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iii) una línea celular humana de linfocitos T recombinante que expresa un TCR que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizada porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iv) un método in vitro para producir el receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (v) una composición farmacéutica que comprende un receptor de linfocitos T de acuerdo con la opciones (i) a (iv); (vi) un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana ni de la composición farmacéutica que comprende como componente activo dicho anticuerpo, en donde dicha molécula es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo derivado de una biblioteca que reconoce específicamente el péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 cuando está unido a una molécula MHC; y (vii) un kit de partes que comprende: (a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los péptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 7, línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, y la línea celular humana de linfocitos T acuerdo con la reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y (b) un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada."

Al respecto, se hace notar que, si bien el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigido al péptido de la SEQ ID NO: 57, no hace referencia a las invenciones objetadas por el examinador, con lo cual el actual pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

Por lo tanto, consideramos que es posible afirmar que la descripción divulga la invención del actual pliego reivindicatorio de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), cumpliendo así con el requerimiento de acuerdo con el Artículo 28 de la Decisión 486/00.

4. Efecto técnico de la invención reclamada

El solicitante, se permite manifestar que considera que el péptido de la SEQ ID No. 57 se diferencia del arte previo en su estructura peptídica derivada de la proteína COL12A1, que consiste en 9 aminoácidos y representa menos del 2% de esta proteína que tiene 3,063 aminoácidos de longitud.

Además, esta diferencia no se sugiere en el estado de la técnica y, como consecuencia, los siguientes efectos técnicos son evidentes: (i) el péptido se sobrerepresenta más en tumores que en el grupo de tejidos normales (Tabla 2, página 13; Tabla 10-2, página 26) y es capaz de unirse (afinidad) y estabilizar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I del receptor, evitando la disociación de los complejos péptido-MHC (Ejemplo 1, Tabla 16; página 159). Además, el péptido mostro inmunogenicidad *in vitro* de $\geq 70\%$ (+++; Tabla 20, página 169).

Especialmente los datos de sobrerepresentación se consideran importantes por las siguientes razones:

El aspecto clave para la identificación de antígenos peptídicos asociados a tumores que sean adecuados para fines terapéuticos consiste en la evaluación diferencial del peptidoma de tejidos normales y cancerosos. La identificación de péptidos sobrerepresentados en las superficies celulares de las células cancerosas, en comparación con las células normales del tipo de tejido respectivo, y la demostración de una unión decente al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I representan el requisito previo principal para la activación estimulante de clones de linfocitos T específicos y la identificación de las respectivas especificidades del receptor de los linfocitos T.

Por lo tanto, pese a que la presente solicitud carece de datos de inmunogenicidad *in vivo* sobre este péptido, la activación de linfocitos T *in vitro* basado en estimulaciones repetidas de linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPCs) cargadas con complejos péptido/MHC y el tratamiento con anticuerpo anti-CD28, como se describe en la presente solicitud, muestra que pueden aislarse y crearse linfocitos T reactivos que se unen al complejo MHC/péptido, demostrando así el potencial de dicho péptido.

Además, se solicita tener en cuenta que, como es sabido en el estado del arte, el hecho de que ciertos péptidos se expresen en la superficie de los tumores no es una función simple de la proteína de la cual se derivan. Los mecanismos que determinan cuales péptidos se presentan y cuáles no dependen en gran medida del (mal) funcionamiento de las células tumorales y, por tanto, no existe un nexo claro entre el comportamiento de una determinada proteína y la presentación de péptidos que son partes de ella. Por esta razón, por ejemplo, el péptido de SEQ ID No. 57 no es un biomarcador obvio de la proteína COL12A1.

5. Anexos

- 5.1** Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye doce (**12**) reivindicaciones.
- 5.2** Recibo de pago por concepto de modificación voluntaria al pliego reivindicatorio.
- 5.3** Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

- 1.** Un péptido sintético o recombinante, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con capacidad de unirse a una molécula del Complejo Mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 57, y porque dicho péptido, cuando se une a dicho MHC, es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD4 y/o CD8.
- 2.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
- 3.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido es parte de una proteína de fusión, y está fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
- 4.** Un ácido nucleico recombinante o sintético, caracterizado porque codifica para un péptido de acuerdo con la reivindicación 1.
- 5.** El ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque está conectado a una secuencia promotora heteróloga.
- 6.** Un vector de expresión caracterizado porque expresa el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 4 o 5.
- 7.** Una línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural, caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 6.
- 8.** La línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la célula de dicha línea

de células hospedadoras es una célula presentadora de antígeno tal como una célula dendrítica.

9. Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el método comprende cultivar la línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural de acuerdo con la reivindicación 7 o 8 que expresa y presenta el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, y aislar el péptido de la célula hospedadora o su medio de cultivo.
10. Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque el método comprende poner en contacto linfocitos T *in vitro* con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, activando de tal forma dichos linfocitos T de un modo específico de antígeno, en donde dicho antígeno es un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
11. Una línea celular humana de linfocitos T activados caracterizada porque consiste de una línea celular que comprende linfocitos T CD8+ estimulados *in vitro* con un péptido de la reivindicación 1 a 3.
12. Una composición farmacéutica que comprende un principio activo seleccionado del grupo que consiste en
 - a) un péptido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,
 - b) un ácido nucleico de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5,
 - c) un vector de acuerdo con la reivindicación 6,
 - d) una línea de célula hospedadoras de acuerdo con la reivindicación 7 o 8,
 - e) una línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 11;y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, excipientes y/o estabilizantes farmacéuticamente aceptables.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001420

Recibo: 21-15484

Fecha: 17/02/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 502384

CUS: 896661909

Patente PCT

PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN IGF2BP3 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN, INCLUIDO EL CÁNCER DE PULMÓN AMICROCÍTICO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,160,500	\$ 1,160,500
TOTAL					\$ 1,332,000