

P-15985

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0010808**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. **3289** notificado mediante notificación electrónica el 11 de marzo de 2021, 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 veintisiete (27) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** La reivindicación 1 ha sido modificada a fin de especificar que la CDR1 y/o CDR3 pueden comprender una sustitución conservadora de aminoácidos. El soporte para dicha modificación se puede encontrar en la página 17, primer párrafo de la publicación WO 2017/158116 A1 (véase el 1er párrafo completo de la página 10 de la descripción presentada originalmente con el radicado NC2018/0010808).

- 1.2** La reivindicación 2 ha sido modificada a fin de especificar que la CDR2 puede comprender una sustitución conservadora de aminoácidos.
- 1.3** La antigua reivindicación 3 no se presenta en esta oportunidad.
- 1.4** Se presenta una nueva reivindicación 3 dirigida a el TCR recombinante que comprende las secuencias de CDR sin sustitución de aminoácidos.
- 1.5** La antigua reivindicación 9, que corresponde a la nueva reivindicación 15, ha sido modificada a fin de especificar las SEQ ID NOs específicas para cada uno de los 3 CDRs de la cadena gamma y la cadena delta, en lugar de hacer referencia a las CDR de la SEQ ID NO: 2/10.
- 1.6** Se presentan las nuevas reivindicaciones 9 a 15 dirigidas a un TCR que comprende una cadena alfa y una cadena beta caracterizado por las SEQ ID NOs específicas para cada uno de los 3 CDRs de cada cadena.
- 1.7** Se incorporan también las nuevas reivindicaciones 22 a 27 dirigidas a modalidades dependientes de la invención de las reivindicaciones 9 a 15.
- 1.8** Las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósito de reenumeración y para ajustar su 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. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta pago por doce (12) reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas mayor que el presentado anteriormente con el recibo de pago Recibo: 18-85783.

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. En caso de considerar que es necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad, rogamos se nos notifique al respecto a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. 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, a continuación se desea presentar algunas aclaraciones con respecto a las observaciones realizadas por el examinador:

3.1. Sobre las características técnicas esenciales estructurales completas de la invención:

El examinador objeta que la construcción de reconocimiento de antígeno debe caracterizarse por dos conjuntos de CDR1-3. En respuesta a los argumentos presentados por el Solicitante en el escrito del 29 de enero de 2021 presentado en respuesta al Oficio No. 14186, el examinador cita dos nuevos documentos (Roomp *et al.*, 2011, y Burrows *et al.*, 2010), relacionados con la contribución respectiva de las secuencias de los CDR1, CDR2 y CDR3 para la unión del complejo péptido-MHC. Al respecto se presentan las siguientes aclaraciones:

3.1.1 El examinador sostiene que *"vale subrayar que algunos estudios han demostrado que la CDR2, presente en la cadena alfa y beta del TCR, está fuertemente involucrado en el reconocimiento del complejo principal de histocompatibilidad (MHC)"*. Al respecto, se hace notar que el solicitante no niega que el CDR2 esté fuertemente involucrado en el reconocimiento del MHC. De hecho, esto es lo que el solicitante también ha declarado en su anterior respuesta. Sin embargo, dado que la CDR2 contacta principalmente con el MHC, pero no con el antígeno, la especificidad del antígeno (es decir, el hecho de que la unión del antígeno se una preferiblemente a su péptido diana en oposición a los péptidos no diana) no depende de CDR2.

3.1.2 El examinador sostiene además que *"todos los residuos de antígeno peptídico son capaces de interactuar con el TCR, aunque las interacciones*

más frecuentes establecidas se producen en las posiciones 4 y 5 del péptido". Esto tampoco fue impugnado por el solicitante.

- 3.1.3 Por último, el examinador se refiere a Roomp *et al*, 2011 y Burrows *et al*, 2010 y afirma que *"proporcionan evidencia de que todas las regiones de las CDR en el TCR pueden ocasionalmente interactuar tanto con el antígeno como con la molécula del MHC"*. Después de revisar los documentos citados, el solicitante sostiene que, en general, respaldan el argumento del solicitante, que es que el CDR2 no participa sustancialmente en el contacto con el péptido y, por lo tanto, no es necesario para la especificidad del antígeno, al menos por las razones expuestas a continuación:

Roomp *et al*. 2011

Este documento utiliza el análisis de la estructura cristalina para analizar las interacciones en los complejos TCR-MHC-péptido. La Tabla 2 muestra las interacciones de las CDRs con la molécula de MHC o el péptido. Mientras que CDR1a, CDR1b, CDR3a y CDR3b hacen contacto con varios residuos de aminoácidos del péptido, los CDR2a y CDR2b contactan exclusivamente residuos de aminoácidos pertenecientes a la molécula del MHC. El mapa de calor en la Fig.3 confirma que hay muy pocos contactos esporádicos entre los residuos de aminoácidos de los CDR2a y 2b y el péptido, mientras que hay una cantidad significativa de contactos entre los residuos de aminoácidos de los CDR1a, CDR1b, CDR3a y CDR3b y el péptido. Por lo tanto, aunque se puede afirmar que Roomp *et al*. proporcionan una imagen refinada y compleja de las interacciones entre los TCR y los complejos MHC-péptido, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría concluir de este documento que la especificidad del antígeno está determinada por los CDR1 y CDR3, mientras que el efecto del CDR2 parece ser insignificante.

Burrows *et al*. 2010

Este documento utiliza un enfoque de extracción de bases de datos para determinar la contribución relativa de los CDRs a la unión de la molécula del MHC y el péptido. Los autores concluyen que no solo CDR3, sino también los CDR1/2 participan en la unión al péptido. Sin embargo, cuando se analiza la contribución relativa de los CDR1 y CDR2, es obvio que esta

unión no se produce a través del CDR2, sino que se produce casi exclusivamente a través del CDR1. La Tabla 1 muestra que los CDR2a y CDR2b contribuyen solo con el 2% y el 4% del área de superficie enterrada total (BSA) de la interacción TCR-péptido, mientras que los CDR1a y CDR1b contribuyen con el 16% y 12% y los CDR3a y CDR3b contribuyen con el 30% y 41% . Por tanto, a partir de las enseñanzas contenidas en Burrows *et al.*, la persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría que la especificidad del antígeno está determinada por los CDR1 y CDR3, mientras que el efecto de ICDR2 parece ser insignificante.

- 3.1.4 En resumen, el solicitante sostiene que la especificidad antigénica de una construcción de reconocimiento de antígeno que comprende CDRs derivadas de TCR depende de los CDR3 y CDR1, mientras que el CDR2 no es necesaria para la especificidad antigénica sino para la unión al MHC. Por lo tanto, es posible afirmar que la reivindicación 1 presentada en esta oportunidad, en donde se recitan las combinaciones específicas de CDR1 y CDR3 de un TCR para ambas regiones variables de la construcción de reconocimiento de antígeno, comprende todas las características necesarias para caracterizar la especificidad de unión al antígeno y la selectividad de una construcción de reconocimiento de antígeno que tiene la misma capacidad de unión y especificidad como el TCR parental del que se derivan los CDRs.
- 3.1.5 Los inventores han identificado construcciones de reconocimiento de antígenos específicos particularmente adecuadas para dirigirse al péptido IGF2BP3-001 y, por tanto, para tratar y diagnosticar cáncer que expresa IGF2BP3. Como se indicó anteriormente, proporcionar una variante de la misma que tenga la misma especificidad antigénica, pero que comprenda secuencias de CDR2 alternativas, se considera una tarea de rutina para el experto en la materia. Cualquier competidor potencial contemplaría tales variantes y, por lo tanto, podría cosechar los frutos del trabajo de los inventores de la presente solicitud. Por tanto, limitar la protección solicitada a una modalidad que comprende secuencias del CDR2 específicas privaría claramente al solicitante de la recompensa que les correspondería en contraprestación por la divulgación por su invención.

3.2 Sobre el sustento de las reivindicaciones 1 y 2

El examinador objeta que las reivindicaciones 1 y 2 permiten la sustitución de un aminoácido por CDR. El examinador objeta que esto no está sustentado por la descripción de la solicitud. En particular, el examinador critica que no se mencione en qué posición tiene lugar la sustitución y cuál es el aminoácido sustituyente. Sin embargo, el examinador sugiere limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) que caracterizan los dominios variables alfa y beta de TCR de la invención de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo. En respuesta a la objeción y de acuerdo con la amable sugerencia del examinador, las reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas limitando las modificaciones a una sustitución conservadora. Por tanto, el número de posibles sustituyentes ha sido limitado significativamente. Como se argumentó en la respuesta anterior, si bien el resultado de una sustitución en un CDR puede no ser confiablemente predecible, analizar si una variante de sustitución de la construcción de reconocimiento de antígeno todavía se une al IGF2BP3-001 y, por lo tanto, cae dentro del alcance de las reivindicaciones 1 y 2 es posible por medio de los métodos de detección identificados en la solicitud y ciertamente no impone ninguna carga indebida para la persona del oficio normalmente versada en la materia. Por lo tanto, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

3.3 Sobre la claridad de la antigua reivindicación 9

El examinador objeta la reivindicación 9 porque considera que no recita las SEQ ID NOs específicos para los CDRs. Al respecto, se hace notar que la antigua reivindicación 9, que corresponde a la nueva reivindicación 15, ha sido modificada a fin de especificar las SEQ ID NOs específicas para cada uno de los 3 CDRs de la cadena gamma y la cadena delta, en lugar de hacer referencia a las CDR de la SEQ ID NO: 2/10. Por lo tanto, es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

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). El examinador objeta que:

"el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 5 - Radicado N° NC2018/0010808 el 9 de octubre de 2018), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de las siguientes invenciones: (i) un TCR recombinante que comprende una cadena alfa y una cadena beta, en el que la cadena alfa comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR que contiene la CDR1 de SEQ ID NO:5 y la CDR3 de SEQ ID NO:7; y la cadena beta comprende un dominio variable de cadena beta de TCR que contiene la CDR1 de SEQ ID NO:13 y la CDR3 de SEQ ID NO:15, en donde la CDR1 y/o CDR3 pueden comprender una sustitución de aminoácido, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo de péptido IGF2BP3-001-molécula del MHC, y en el que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO:1; y (ii) un TCR recombinante que comprende una cadena alfa y una cadena beta, en el que la cadena alfa comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR que contiene la CDR1 de SEQ ID NO:5, la CDR2 de SEQ ID NO: 6 y la CDR3 de SEQ ID NO:7; y la cadena beta comprende un dominio variable de cadena beta de TCR que contiene la CDR1 de SEQ ID NO:13, la CDR2 de SEQ ID NO: 14 y la CDR3 de SEQ ID NO:15, en donde la CDR1.CDR2 y/o CDR3 pueden comprender una sustitución de aminoácido, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo de péptido IGF2BP3-001-molécula del MHC, y en el que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO:1. En este punto, vale decir, que la presente solicitud únicamente desarrolla un TCR recombinante caracterizado por un dominio variable de cadena alfa que comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 5, una CDR2 de SEQ ID NO: 6 y una CDR3 de SEQ ID NO: 7; y un dominio variable de cadena beta que comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 13, una CDR2 de SEQ ID NO: 14 y una CDR3 de SEQ ID NO: 15, sin variantes estructurales para cada una de las CDRs presentes en los dominios variables, el cual es capaz de reconocer y unirse específicamente a un complejo de péptido IGF2BP3-001- molécula del MHC (Pág. 21 y 22 - Tabla 1). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes."

Al respecto, rogamos reconsiderar la objeción a la luz de las aclaraciones realizadas en el punto 3 del presente escrito, las cuales permiten aclarar que la descripción de la presente solicitud 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.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que el TCR recombinante de las antiguas reivindicaciones 1 a 15 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento **US2012308590** (D1).

El examinador manifiesta que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el TCR divulgado de D1 consiste en la estructura aminoácida que caracteriza la CDR1 y la CDR3 del dominio variable de la cadena alfa y la CDR1 y la CDR3 del dominio variable de la cadena beta del TCR recombinante reclamado en la presente solicitud. Sin embargo, objeto que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que considera la reivindicación independiente no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del TCR recombinante reclamado, es decir indicando la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) de las tres CDRs comprendidas en el dominio variable de la cadena alfa y las tres CDRs comprendidas en el dominio variable de la cadena beta del TCR. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

El examinador además indica que: *"cabe resaltar, que todas las regiones hipervariables presentes en los dominios variables alfa y beta del TCR están involucradas en el reconocimiento y afinidad por el complejo de péptido IGF2BP3-001-molécula del MHC."*

Al respecto, se reitera 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 receptor divulgado en el documento D1, 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 la nueva reivindicación 1 especifica la CDR1 y/o CDR3 del TCR recombinante reclamado pueden comprender una sustitución conservadora de aminoácidos, el cual comprende todas las características esenciales estructurales necesarias para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llegar a cabo la invención.

Como se discutió anteriormente, las características técnicas esenciales del TCR reivindicado se encuentran suficientemente definidas en la reivindicación 1. Adicionalmente, como se argumentó en respuesta al Oficio No. 14186, el efecto técnico de las secuencias específicas de los CDR definidas en la reivindicación 1 es que el TCR tiene una reactividad cruzada reducida y por lo tanto es más seguro. Un TCR como el que se caracteriza en la reivindicación 1 no se encuentra sugerido ni es obvio a partir de la enseñanzas del documento D1.

Por otra parte, se considera que el examinador como mínimo debería reconocerse una actividad inventiva para la reivindicación 3, la cual especifica dos conjuntos de CDR1-3 sin ninguna sustitución y para las nuevas reivindicaciones 9 a 15 y 22 a 27.

En consecuencia, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones implica un nivel inventivo con respecto a arte previo citado por el examinador, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

6. 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) 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
- iii) 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 LINFOCITO T RECOMBINANTES PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER"* a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; 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.

7. Anexos

- 7.1** Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye veintisiete (**27**) reivindicaciones.
- 7.2** Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.
- 7.3** Recibo de pago por concepto de doce (**12**) reivindicaciones adicionales.



Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Señora Directora,



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

REIVINDICACIONES

- 1.** Un TCR recombinante que comprende una cadena alfa y una cadena beta, caracterizado porque la cadena alfa comprende un dominio variable alfa de TCR que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7; y la cadena beta comprende un dominio variable beta de TCR que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 13 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 15, en el que la CDR1 y/o CDR3 pueden comprender una sustitución de aminoácido conservadora, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo de péptido IGF2BP3-001-molécula del MHC, y en el que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO: 1, y en el que el TCR se une a las posiciones 1 y 3 a 7 de dicho péptido IGF2BP3-001.
- 2.** El TCR recombinante de la reivindicación 1, caracterizado porque el dominio variable alfa de TCR comprende además el CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 6; y en el que el dominio variable beta de TCR comprende además el CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 14, en donde la CDR2 puede comprender una sustitución de aminoácido conservadora.
- 3.** El TCR recombinante de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende las secuencias de CDR sin sustitución de aminoácidos.
- 4.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque además comprende un dominio constante de cadena alfa de TCR de acuerdo con la SEQ ID NO: 9 y un dominio constante de cadena beta de TCR de acuerdo con la SEQ ID NO: 17.
- 5.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el dominio constante alfa comprende el dominio transmembrana alfa VIGFRILLKLVAGFNLLMTL (SEQ ID NO: 18) y el dominio

constante beta comprende el dominio transmembrana beta TILYEILLGKATLYAVLVSAVL (SEQ ID NO: 19).

- 6.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la cadena alfa y la cadena beta están fusionadas formando un TCR monocatenario.
- 7.** El TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la cadena alfa y/o la cadena beta comprende un marcador detectable, y/o, en el que la cadena alfa y/o la cadena beta está conjugada con un agente terapéuticamente activo.
- 8.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una cadena alfa de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 y una cadena beta de acuerdo con la SEQ ID NO: 10.
- 9.** Un TCR recombinante que comprende una cadena alfa y una cadena beta, caracterizado porque la cadena alfa comprende un dominio variable alfa de TCR que comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 6 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7; y la cadena beta comprende un dominio variable beta de TCR que comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 13, CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 14 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 15, en el que el TCR se une específicamente a un complejo péptido IGF2BP3-001-molécula del MHC, en el que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO: 1, y en el que el TCR se une a las posiciones 1 y 3 a 7 de dicho péptido IGF2BP3-001.
- 10.** El TCR recombinante de la reivindicación 9, caracterizado porque comprende además un dominio constante alfa de TCR de acuerdo con la SEQ ID NO: 9 y un dominio constante beta de TCR de acuerdo con la SEQ ID NO: 17.

- 11.** El TCR recombinante de la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque el dominio constante alfa comprende el dominio transmembrana alfa VIGFRILLKLVAGFNLLMTL (SEQ ID NO: 18) y el dominio constante beta comprende el dominio transmembrana beta TILYEILLGKATLYAVLVVSALVL (SEQ ID NO: 19).
- 12.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque la cadena alfa y la cadena beta están fusionadas formando un TCR monocatenario.
- 13.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque la cadena alfa y/o la cadena beta comprende un marcador detectable, y/o en el que la cadena alfa y/o la cadena beta está conjugada con un agente terapéuticamente activo.
- 14.** El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque comprende una cadena alfa de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 y una cadena beta de acuerdo con la SEQ ID NO: 10.
- 15.** Un TCR recombinante que comprende una cadena gamma y una cadena delta, caracterizado porque la cadena gamma comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con las SEQ ID NO:5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7, respectivamente; y la cadena delta de TCR comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de acuerdo con las SEQ ID NO:13, SEQ ID NO: 14Y SEQ ID NO: 15, respectivamente, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo formado por un péptido IGF2BP3-001 con una molécula del MHC, en el que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO:1, y en el que el TCR se une a las posiciones 1 y 3 a 7 de dicho péptido IGF2BP3-001.
- 16.** El ácido nucleico recombinante caracterizado porque codifica la cadena alfa y/o la cadena beta del TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la cadena gamma y/o la cadena delta del TCR de la reivindicación 15.

- 17.** Un vector de expresión recombinante caracterizado porque comprende el ácido nucleico de la reivindicación 16 enlazado funcionalmente con una secuencia promotora.
- 18.** Una línea de células hospedadoras transformadas con el vector de expresión de la reivindicación 16, preferiblemente en donde dicha línea de células hospedadoras es una línea de linfocitos T, tal como una línea de linfocitos T gamma/delta o una línea de células progenitoras de linfocitos T.
- 19.** La composición farmacéutica caracterizado porque comprende el TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 15, el ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 16, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 17, y/o la línea de células hospedadoras de la reivindicación 18; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20.** El método para producir un TCR que se une específicamente al péptido de la SEQ ID NO: 1 cuando este es presentado por una molécula del MHC, caracterizado porque dicho método comprende las etapas de
 - a) proveer una línea de células hospedadoras;
 - b) transformar la línea de células hospedadoras con el vector de expresión recombinante de la reivindicación 17;
 - c) seleccionar las células transformadas; y
 - d) cultivar la línea de células hospedadoras transformadas en condiciones adecuadas para promover la expresión del TCR.
- 21.** Un método *in vitro* para detectar cáncer en una muestra biológica caracterizado porque comprende:
 - a) poner en contacto la muestra biológica con el TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 15, y
 - b) detectar la unión del TCR a la muestra biológica.

- 22.** Un ácido nucleico recombinante caracterizado porque codifica la cadena alfa y/o la cadena beta del TCR de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, o la cadena gamma y/o la cadena delta del TCR de la reivindicación 15.
- 23.** Un vector de expresión recombinante caracterizado porque comprende el ácido nucleico recombinante de la reivindicación 22 enlazado funcionalmente a una secuencia promotora.
- 24.** Una línea de células hospedadoras transformadas con el vector de expresión de la reivindicación 23, preferiblemente en donde dicha línea de células hospedadoras es una línea de linfocitos T, tal como una línea de linfocitos T gamma/delta, o una línea de células progenitoras de linfocitos T.
- 25.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, el ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 22 o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 23 y/o la línea celular hospedadoras de la reivindicación 24; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 26.** Un método para producir un TCR que se une específicamente al péptido de la SEQ ID NO: 1 cuando este es presentado por una molécula del MHC, caracterizado porque dicho método comprende las etapas de
- a) proveer una línea de células hospedadoras;
 - b) transformar la línea de células hospedadoras con el vector de expresión recombinante de la reivindicación 23;
 - c) seleccionar células transformadas; y
 - d) cultivar la línea de células hospedadoras transformadas en condiciones adecuadas para promover la expresión del TCR.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0010808

Recibo: 21-64471

Fecha: 10/06/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 546181

CUS: 1018983286

NC Solicitud de Patente PCT Fase Nacional

RECEPTORES DE LINFOCITO T RECOMBINANTES PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL 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	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	2	\$ 261,000	\$ 522,000
TOTAL					\$ 693,500