

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0009869

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PÉPTIDOS
INMUNOTERAPÉUTICOS CONTRA DIVERSOS TIPOS DE CÁNCER”**

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200133

RESPUESTA AL OFICIO No. 12388, NOTIFICADO EL 08 DE AGOSTO DE 2022
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad Solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 22 de abril de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se introducen las nuevas Reivindicaciones 2, 11, 12 y 14 a 26, las cuales encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 2, 7, 8, 16, 19, 22 a 27 y 29 a 32 de la solicitud internacional PCT/EP2019/053168, y en las páginas 23, 73, 74, 80, 87, 90 y 100 del Capítulo Descriptivo;
- se limita la Reivindicación 1 a “*un péptido recombinante o sintético capaz de inducir una respuesta de linfocitos T cuando se une a una molécula de MHC, que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*”;

- se modifica la redacción de la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 8), de manera tal que ahora se indica que el método reclamado comprende “*poner en contacto in vitro linfocitos T con moléculas de MHC de clase I humanas cargadas con antígeno...*”;
- se modifica la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 10) de acuerdo con el alcance de las nuevas Reivindicaciones 11 y 12. Esta modificación encuentra soporte en la Reivindicación original 16 de la solicitud internacional PCT/EP2019/053168;
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho solicita modificar el título de la presente solicitud, de manera tal que refleje mejor el objeto de protección contenido en el Capítulo Descriptivo y en las reivindicaciones.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la presente solicitud como se muestra a continuación:

“PÉPTIDOS INMUNOTERAPÉUTICOS CONTRA DIVERSOS TIPOS DE CÁNCER”.

3. a- El Despacho indica que la Reivindicación 8 no es clara porque presenta errores de redacción, ya que incluye la expresión: “*poner en contacto de linfocitos T in vitro con antígeno cargado en moléculas MHC de clase I o II humanas (...)*”, la cual debería escribirse como: “*poner en contacto in vitro linfocitos T con moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno (...)*”.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. Particularmente, y siguiendo las amables recomendaciones del Despacho, se modificó la redacción de la nueva Reivindicación 9

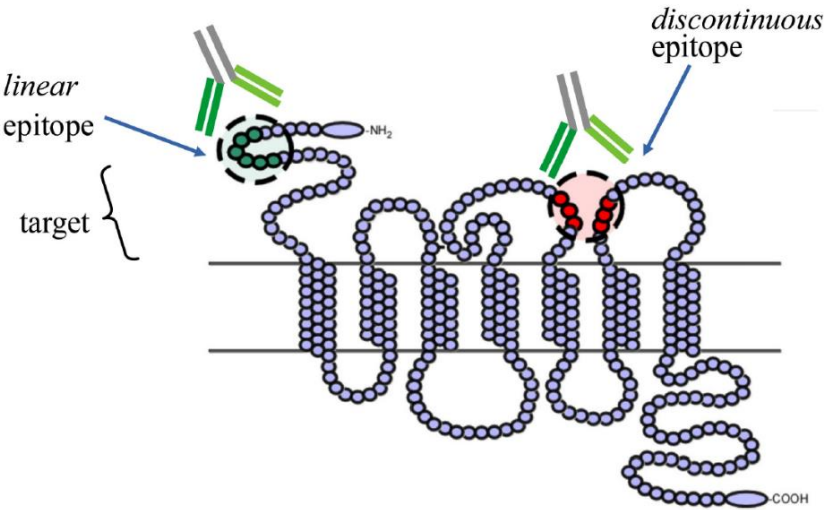
(antigua Reivindicación 8), de manera tal que ahora se indica que el método reclamado comprende “*poner en contacto in vitro linfocitos T con moléculas de MHC de clase I humanas cargadas con antígeno...*”.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la invención reclamada.

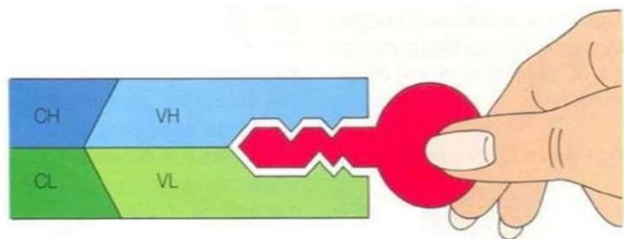
4. En este punto, y en lo referido a las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos y TCRs que reconocen el péptido reclamado, me permito realizar las siguientes aclaraciones:

i) En primer lugar, tal como entendería la persona medianamente versada en la materia, la estructura de cualquier anticuerpo o TCR está definida en última instancia por la estructura (*i.e.* secuencia) de la diana a la cual se une. En el presente caso, la estructura del anticuerpo o del TCR reclamado está definida por la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 39 de la presente invención.

Lo anterior se atribuye fundamentalmente a que los posibles anticuerpos o TCRs que son capaces de reconocer un péptido con una estructura particular funcionan de acuerdo con un formato “*llave y cerradura*” para asociarse a un epítipo peptídico determinado. En el presente caso, el péptido reclamado YIYEDEVRL tiene una longitud de 9 aminoácidos, de manera tal que no corresponde a una diana completa en el sentido clásico del término. Así las cosas, la presente invención no define antígenos macromoleculares, define epítipos lineales cortos, como se puede observar en la siguiente ilustración:

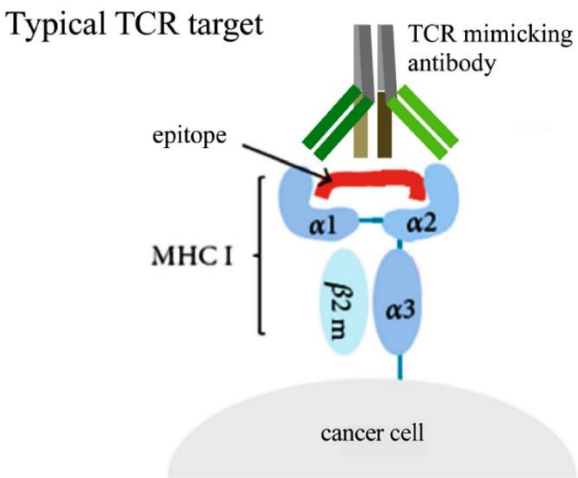


Las macromoléculas que tienen epítomos conformacionales discontinuos entran en contacto con varias CDRs de un anticuerpo o TCR, con residuos diferentes del epítomo uniéndose a varios residuos del sitio de unión del anticuerpo. Sin embargo, un péptido lineal corto se une a una región específica pequeña dentro del sitio de unión del anticuerpo. Así, el epítomo y el sitio de unión del anticuerpo deben coincidir para que las fuerzas de unión (incluyendo fuerzas hidrofóbicas o de van der Waals) sean las apropiadas y se pueda mantener la interacción entre ambas moléculas. En este sentido, los anticuerpos o TCRs que se unen a péptidos cortos (como el péptido de SEQ ID NO: 39) no pueden tener cualquier estructura, necesariamente deben presentar una conformación estructural particular que está definida por la secuencia de aminoácidos de dicho péptido, tal como se ilustra de manera esquemática en la siguiente figura:



En otras palabras, la materia reclamada en las nuevas Reivindicaciones 11 y 12 no abarca una cantidad excesiva de posibles moléculas de unión, sólo aquellos anticuerpos o TCRs que presenten un sitio de unión con una conformación estructural particular que permita la interacción entre dicho anticuerpo/TCR y el péptido de secuencia SEQ ID NO: 39.

Ahora bien, con respecto a los TCRs reclamados en la Reivindicación 12, es ampliamente conocido que dichas moléculas de unión tienen que unirse tanto a moléculas del MHC como a los péptidos diana, como se aprecia en la siguiente ilustración:



Asimismo, es importante recordar que un epítomo peptídico es presentado al TCR por proteínas del MHC de una manera fija. La unión de un péptido a una molécula del MHC se

estabiliza en ambos puntos terminales del sitio o hendidura de unión a péptidos por contactos entre los átomos en los extremos amino y carboxilo terminal libres del péptido y los sitios invariantes que se encuentran en cada extremo de la hendidura de unión en todas las moléculas del MHC. Otros residuos en el péptido sirven como puntos de anclaje adicionales.

Al respecto, me permito llamar la atención del Despacho sobre las páginas 996 a 998 del texto “*Biochemistry*” de Berg y colaboradores, el cual me permito anexar parcialmente al presente memorial (Anexo 1). Como se explica entre los párrafos de las páginas 996 y 997 de dicho texto, los péptidos presentados se encuentran fijos en una “ranura” definida por el sitio de unión del MHC clase I. La unión se ilustra en la Figura 34.27 al principio de la página 997. Adicionalmente, la Figura 34.28 al final de la página 97 del texto ilustra que existen residuos “de anclaje” unidos a proteínas del MHC clase I. En el último párrafo de la misma página se indica que “*Las cadenas laterales de la molécula de MHC interactúan con los extremos amino y carboxilo terminal y con las cadenas laterales en estas dos posiciones clave*” (Mi traducción).

Por otro lado, me permito referirme a la Figura 4.15 en la página 142 de la edición de 2012 del texto “*Janeway’s Immunobiology*” de Murphy, el cual anexo parcialmente al presente memorial (Anexo 2). Las partes (c) y (d) de dicha figura ilustran la hendidura de unión a péptidos de la molécula del MHC. Como se explica en el último párrafo de la página 142, el péptido se une como una parte integral de la estructura de la molécula del MHC, estabilizando dicha molécula.

Al inicio de la página 145 de dicho texto, se explica que diferentes variantes del MHC tienen residuos de aminoácidos distintos en posiciones específicas del “bolsillo de unión” (en inglés, *binding pocket*), los cuales se denominan “residuos de anclaje”. La Figura 4.19 muestra la localización de residuos de anclaje conocidos. La posición e identidad de dichos residuos de anclaje puede variar entre diferentes variantes del MHC clase I, tal como se indica en las líneas 14 y 15 de la página 145.

Este conocimiento es aún considerado como parte del conocimiento general del campo técnico, como se puede apreciar en la edición de 2022 del texto “*Janeway’s Immunobiology*” de Murphy (Anexo 3). En la página 14 de dicho texto, se explica que diferentes anticuerpos pueden reconocer simultáneamente un antígeno por sus diferentes epítopos. En el caso de la definición de un epítipo corto no pueden ocurrir dichas uniones simultáneas. La página 14 de dicho texto además explica que un TCR reconoce un epítipo peptídico si el mismo se encuentra unido a una molécula del MHC.

La página 161 del Anexo 3 adicionalmente explica en la sección 4-15 que sólo péptidos pequeños son reconocidos por los TCRs si son presentados por una molécula del MHC. Para esto, la molécula del MHC tiene una hendidura de unión a péptidos o “ranura de unión”, como se indica en la página 163 de dicho texto.

La siguiente figura, tomada de la cuarta edición del texto “*Principles of Biochemistry*” de Lehninger, muestra la estructura de una proteína humana del MHC clase I con el péptido presentado en color rojo:

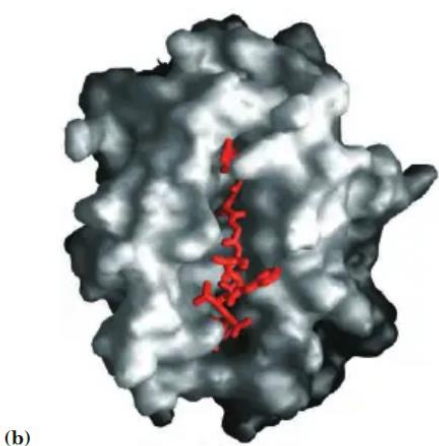
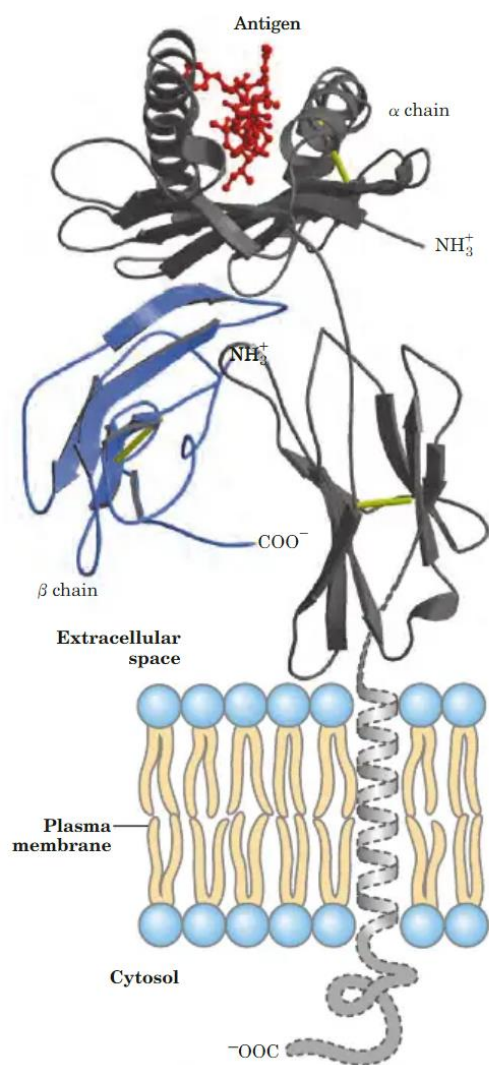


FIGURE 5-22 Structure of a human class I MHC protein. (a) This model is derived in part from the known structure of the extracellular portion of the protein (PDB ID 1DDH). The α chain of MHC is shown in gray; the small β chain is blue; the disulfide bonds are yellow. A bound ligand, a peptide derived from HIV, is shown in red. (b) Top view of the protein, showing a surface contour image of the site where peptides are bound and displayed. The HIV peptide (red) occupies the site. This part of the class I MHC protein interacts with T-cell receptors.

De manera similar a lo divulgado en el texto de Berg y colaboradores, se puede observar que el péptido se encuentra fijo en una posición específica cuando está unido al MHC. Lo mismo se puede apreciar en la figura 4.17 de la página 144 de la edición de 2012 del texto “*Janeway’s Immunobiology*”.

En este sentido, el TCR está definido por su unión a un péptido que se encuentra espacialmente fijo.

Por lo tanto, existen limitaciones tanto en el TCR como en el péptido, que muestran que el principio “*llave y cerradura*” aplica, de forma que el TCR está definido suficientemente por la definición de su diana, que corresponde al péptido de 9 aminoácidos de SEQ ID NO: 39 presentado por la molécula del MHC.

Sumado a lo anterior, vale la pena resaltar que los métodos para obtener anticuerpos con base en la molécula a la cual se unen, son ampliamente conocidos en el estado del arte, y su utilización no representa una carga desproporcionada para la persona medianamente versada en la materia. De hecho, en las páginas 87 a 90, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud ofrece información que le permitiría generar los anticuerpos reclamados sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva. Esto también aplica para los TCRs reclamados, ya que la presente solicitud proporciona información sobre las técnicas que se pueden emplear para generar dichas moléculas con base en el péptido al cual se unen (véanse, v.g. páginas 57 a 64 del Capítulo Descriptivo)

ii) En segundo lugar, me permito señalar que otras jurisdicciones tienen normativas claramente establecidas que dan soporte a las definiciones de anticuerpos y TCRs de la presente invención.

Un ejemplo de esto se encuentra en el Reino Unido, cuyos lineamientos en el Anexo A de la sección “*Changes to the biotechnological guidelines*” en el capítulo “*Examining patent applications for biotechnological inventions*”¹, ofrecen las siguientes indicaciones para evaluar una reivindicación:

“(a) “*Un anticuerpo específico para el polipéptido de la reivindicación 2*”.

Dicha reivindicación busca proteger un anticuerpo asociado únicamente al polipéptido identificado, no a otros posibles polipéptidos. Si el capítulo descriptivo identifica el anticuerpo, su especificidad debería ser aceptada a menos que exista evidencia de que este anticuerpo actúa frente a otro polipéptido diferente” (Mi traducción).

¹ Disponible en <https://www.gov.uk/government/publications/examining-patent-applications-for-biotechnological-inventions/examination-guidelines-for-patent-applications-relating-to-biotechnological-inventions>

Asimismo, me permito dirigir la atención del Despacho sobre la decisión T 18/09 de la Sala de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes (EPO), la cual establece lo siguiente para una reivindicación independiente como se muestra a continuación:

*“13. Un anticuerpo aislado o una porción del mismo que se une específicamente a:
(g) el polipéptido neutrocina-alfa de longitud completa (secuencia de aminoácidos de los residuos 1 a 285 de la SEQ ID NO: 2); o
(h) el dominio extracelular del polipéptido neutrocina-alfa (secuencia de aminoácidos de los residuos 73 a 285 de la SEQ ID NO: 2)” (Mi traducción).*

La Sala de Apelaciones determinó que esta reivindicación cumplía con los requisitos de patentabilidad, ya que la divulgación de las secuencias de aminoácidos de la diana le permite a la persona medianamente versada en la materia generar un anticuerpo contra dicha diana sin necesidad de experimentación indebida o capacidad inventiva (véase punto 21 de las razones de la decisión).

La producción de anticuerpos contra una proteína con una secuencia de aminoácidos conocida no requiere de un esfuerzo particular (véase punto 21 de las razones). La asignación de una proteína novedosa a una familia de proteínas conocida con actividades conocidas es suficiente para asignar una función específica a la proteína, dado que normalmente los miembros de una familia comparten una función específica (punto 22 de las razones de la decisión).

La Sala reconoció que, al momento de presentar la solicitud, la persona medianamente versada en la materia tenía un arsenal de métodos rutinarios a su disposición para generar un anticuerpo contra una diana determinada. Estos métodos incluyen tecnología de hibridomas, así como mamíferos transgénicos con un repertorio de Ig humanas o tecnologías de bibliotecas recombinantes como la presentación en fagos. Así, la Sala determinó que la simple divulgación de una secuencia diana le permite a la persona medianamente versada en la materia generar anticuerpos en contra de dicha diana, con base en métodos de rutina.

Asimismo, la Sala aclaró que el tamizaje y selección de anticuerpos que puede ser relevante a primera vista para el tratamiento de una enfermedad determinada no representa problema técnico alguno, pese a que otros criterios como (baja) inmunogenicidad, (alta) especificidad e idoneidad farmacéutica puedan ser requeridas para la selección posterior de los anticuerpos más apropiados (véase punto 19 de las razones de la decisión).

Esta decisión acuñó el término “excepción de anticuerpo” (en inglés, *antibody exception*), bajo el cual reivindicaciones dirigidas a biomoléculas (incluyendo reivindicaciones de anticuerpos, y por analogía, reivindicaciones de TCRs), que no definen la materia reclamada por su estructura sino por la diana a la cual se une dicha materia, son admisibles en caso tal que la diana sea novedosa.

En vista de lo anterior, me permito señalar que el arsenal de métodos disponibles en el estado de arte a la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, no existían únicamente para anticuerpos, sino también para TCRs.

Otras jurisdicciones también han aplicado un concepto parecido. Véanse, por ejemplo, las decisiones de la Corte de Apelaciones de Estados Unidos del circuito federal, como la Decisión Noelle v. Lederman, 355 F.3d 1343, 1349 (Fed. Cir. 2004), en la cual se establece que “*Un anticuerpo puede ser definido por su afinidad a un antígeno completamente caracterizado*” (Mi traducción); y la decisión Centocor Ortho Biotech, Inc. v. Abbott Lab., No. 2010-1144 (Fed. Cir. Feb. 23, 2011), que señala que, para las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos, “*Nuestro precedente sugiere que [el requisito de] la descripción escrita puede ser satisfecha por la divulgación de un antígeno debidamente caracterizado*” (Mi traducción).

Si bien es cierto que las decisiones en otras jurisdicciones **no son vinculantes**, en tanto que no obligan de forma alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, si considero que **su fundamento técnico aplica para la evaluación de la materia reclamada en las Reivindicaciones 11 y 12.**

5. a- El Despacho señala que la solicitud carece de unidad de invención *a posteriori*, ya que el concepto inventivo común entre las invenciones reclamadas, que corresponde a péptidos inmunogénicos que comprenden entre 8 a 14 aminoácidos, ya se encuentra divulgado en WO2015/018805. Así las cosas, el Despacho señala que en la solicitud se presentan 97 grupos inventivos diferentes, a saber:

- **Grupo inventivo 1** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptido que consiste en la SEQ ID NO: 39 derivado del transcrito ENST00000603198, métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.
- **Grupos inventivos 2 a 8** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptidos que consisten en las SEQ ID NO: 1 a 7, respectivamente, derivados del transcrito ENST00000521797,

así como métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.

- **Grupos inventivos 9 a 15** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptidos que consisten en las SEQ ID NO: 10 o 12 a 16, respectivamente, derivados del transcrito ENST00000374472, así como métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.
- **Grupos inventivos 16 a 35** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptidos que consisten en las SEQ ID NO: 18 a 37, respectivamente, derivados del transcrito ENST00000559195, así como métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.
- **Grupos inventivos 36 a 40** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptidos que consisten en las SEQ ID NO: 40 a 43, respectivamente, derivados del transcrito ENST00000522371, así como métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.
- **Grupos inventivos 41 a 96** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptidos que consisten en las SEQ ID NO: 46 o 48 a 102, respectivamente, derivados del transcrito ENST00000425544, así como métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.
- **Grupo inventivo 97** (Reivindicaciones 1 a 10): Péptido que consiste en la SEQ ID NO: 103, métodos asociados, vectores y ácidos nucleicos que lo codifican, células huésped y composiciones que lo comprenden.

El Despacho recomienda restringir la materia a patentar a un solo concepto inventivo común, especificando el avance tecnológico frente al estado de la técnica.

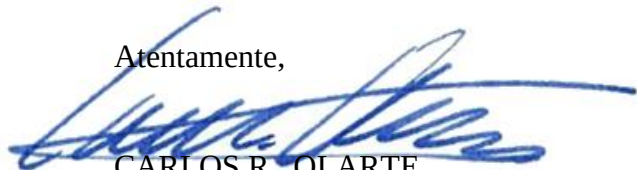
b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se limitó el alcance de la Reivindicación 1 al Grupo Inventivo 1 señalado por el Despacho, esto es, un péptido recombinante o sintético que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Consecuentemente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio adjunto satisface el requisito de unidad de la invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que las diversas modalidades reclamadas hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la

materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reclamado.

6. En vista de todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1 - Berg *et al*;
- Anexo 2 - Janeway's Immunobiology (2012);
- Anexo 3 - Janeway's Immunobiology (2022);
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.