

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0007233

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA MMP11 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200125

RESPUESTA AL OFICIO No. 8476, NOTIFICADO EL 07 DE JUNIO DE 2022

(SEGUNDO 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 de prórroga 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 19 de mayo de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se limita la Reivindicación 1 a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 3, 10 a 14, 16 a 20, 22 y 24 a 29, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 2, páginas 130, 145, 122, 130 y 169 del Capítulo Descriptivo y en las Reivindicaciones 25 a 27, 29, 31 y 32 de la publicación internacional WO2018138257;

- las nuevas Reivindicaciones 4 a 9, 15, 21 y 23 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 11, respectivamente;
- se incluye la referencia a la sal del péptido en la Reivindicación 2, lo cual encuentra soporte en la página 91 del Capítulo Descriptivo;
- se reemplaza el término “*expresa*” con “*comprende*” en la nueva Reivindicación 5;
- se especifica que el método de la Reivindicación 11 es un método *in vitro*;
- se incluye la referencia a línea celular de linfocitos T, anticuerpo y TCR en las Reivindicaciones 15 y 21;
- se elimina la referencia a “*paciente*” y “*composición terapéutica*” y se reemplaza por “*individuo*” y “*agente terapéutico*”.

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 estas 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 de la materia reivindicada originalmente.

2. a- i) El Despacho señala que la Reivindicación 11 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque, se refiere a un método para producir un producto farmacéutico personalizado sin que pueda evidenciarse en el Capítulo Descriptivo, un método con las etapas referidas que este dirigido a la selección y fabricación de alguno de los péptidos SEQ ID NO: 36, 129 o 148, ya que, el método allí mencionado es general y no esta direccionado a la selección de los mismos.

ii) Adicionalmente, el Despacho indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Lo anterior porque, se reclama un método para producir un producto farmacéutico contra el cáncer que comprende identificar un péptido asociado a un tumor en una muestra de un individuo, comparar el péptido con un archivo de péptidos, seleccionar el péptido SEQ ID NO: 36, 129 o 418 y fabricar y/o formular la vacuna; sin embargo, la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para un proceso como el reclamado.

b- i) En respuesta a lo anterior, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular la nueva Reivindicación 23 (antigua Reivindicación 11) ahora reclama un método *in vitro*

para producir una vacuna o un agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto contra el cáncer que sea personalizado para un individuo específico, el cual está claramente definido mediante su secuencia de etapas que permiten llevar a cabo dicho método. Así, como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, la característica esencial del método reclamado para elaborar un producto personalizado contra el cáncer, corresponde a la selección del péptido que coincida con el TUMAP identificado en la muestra de tumor del individuo en donde uno de dichos péptidos del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO. 36, que es el péptido en el cual se basa el producto personalizado, según las etapas c) y d). Adicionalmente, vale la pena señalar que el Capítulo Descriptivo proporciona el soporte suficiente para la elaboración de un producto farmacéutico personalizado tal como se reclama en la Reivindicación 23, en las páginas 163, 164, 168 y 169.

Ahora bien, en relación con la afirmación del Despacho, en el sentido de que el método es general y no está direccionado a la selección de los péptidos, me permito diferir de esta opinión dado que una persona medianamente versada en la materia posee los conocimientos suficientes y necesarios para poder reproducir la presente invención, sin necesidad de que todas y cada una de las opciones de secuencias de aminoácidos estén específicamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, ya que estas son modificaciones razonables, que hacen parte del concepto inventivo desarrollado por los inventores. De esta manera, es importante resaltar que el objetivo de las reivindicaciones no es limitar su alcance mediante la inclusión de características no esenciales. En el presente caso, el método reclamado se encuentra debidamente definido por las características **esenciales** necesarias para diferenciarlo del estado de la técnica y provee una solución al problema técnico planteado, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería sin dificultad el alcance y los límites de la materia reclamada, la cual está completamente en concordancia con el Capítulo Descriptivo. De hecho, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las etapas del método, ya que **lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.**

Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor,

lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

ii) Por consiguiente, a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada. De manera similar, el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486, en tanto le permitiría a la persona medianamente versada en la materia reproducir la invención a partir de las divulgaciones allí contenidas y de sus conocimientos del área técnica, proporcionando el soporte suficiente para el alcance reclamado en las reivindicaciones.

3. a- El Despacho afirma que la presente solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones. Lo anterior, teniendo en cuenta que, el concepto común es un péptido sintético o recombinante que tiene la capacidad para unirse a una molécula MHC de clase I o II y, dado que este, se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2017009400 que divulga péptidos que tienen la capacidad de unirse a una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Pág. 8, líneas 13 a 19), particularmente, péptidos derivados de la proteína MMP11 (Pág. 11, Tabla 1). Por lo tanto, el Despacho identifica tres (3) grupos diferentes de invenciones:

- **Grupo inventivo 1:** péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 36 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLADR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método in vitro para producir linfocitos T activados con el péptido y

- composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 129 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método in vitro para producir linfocitos T activados con el péptido y composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).
 - **Grupo inventivo 3:** Péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 418 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método in vitro para producir linfocitos T activados con el péptido y composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).

En consecuencia, el Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica, o presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias de acuerdo con los grupos inventivos.

b- En relación con la unidad de invención, me permito llamar la atención del Despacho sobre las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual se limitó únicamente a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y modalidades particulares del mismo. De acuerdo con lo anterior, la materia reclamada está comprendida en un único concepto inventivo, por lo que considero completamente superada la objeción correspondiente.

4. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 11 carecen de nivel inventivo a la luz de la patente WO2017/009400 (D1).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que, divulga un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 549 (Pág. 127, Reiv. 1) y dichas secuencias de péptidos son capaces de unirse al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II y son capaces de ser reconocidas por células CD4+ o CD8+ (Pág. 127, Reiv. 2). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en el documento D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento No. 1.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment
SEQ_ID_NO_36                APAAWLRSA- 9
WO_2017_009400_A1_82       APAAWLRSA 10
*****
```

Alineamiento No. 1: Entre el péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud y el péptido SEQ ID NO: 82 del documento D1 (WO_2017_009400_A1_82).

El despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 1 y el péptido divulgado en el documento D1, es que, la molécula de la solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos que carece del residuo Alanina en su extremo C-terminal, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene 10 aminoácidos y presenta dicho residuo adicional. Además, el Despacho considera que los efectos técnicos asociados a dicha secuencia son: sobre expresarse en un grado extremo (+++) en tumores de cáncer de ovario (CO) con respecto a un grupo de tejidos normales (Pág. 193, Tabla 10) y, demostrar inmunogenicidad *in vitro* al unirse y ser presentados por las moléculas del HLA clase I generando más de un 70% de líneas celulares de linfocitos T específicas para el péptido (Pág. 208, Tabla 11a).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el péptido conocido en el documento D1 para que se sobreexprese en tejidos tumorales y sea inmunógeno de células T?”.

Sin embargo, D1 ya se refiere a la identificación de 22.920 secuencias de péptidos únicos que pueden unirse al MHC clase I y que se derivan de muestras tumorales (Pág. 142, Fig. 7A) y, refiere las metodologías relativas al protocolo de activación de células T, que permiten obtener líneas de células T específicas contra los antígenos divulgados que comprenden, la unión del péptido a células presentadoras del antígeno artificiales para evaluar la inmunogenicidad *in vitro* de las secuencias allí divulgadas (Págs. 120 y 121, Ej. 4). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en

cuenta que la secuencia de D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia seguiría las metodologías para la determinación de la expresión y la generación de células T activas de D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que: los péptidos están modificados e incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 127, Reiv. 5), los péptidos hacen parte de una proteína de fusión que comprende los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR (Pág. 128, Reiv. 6).

De otra parte, el Despacho afirma que D1 también divulga un método *in vitro* para producir linfocitos T activos que comprende: contactar *in vitro* células T con células presentadoras del antígeno o un constructo artificial que imita una célula presentadora del antígeno por un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una manera específica para el antígeno en donde el antígeno es un péptido seleccionado de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 128, Reiv. 12) y obtener el linfocito T activo producido por este método (Pág. 128, Reiv. 13). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en el documento D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento No. 1.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 7 y el método divulgado en el documento D1, consiste en que, la molécula empleada para la estimulación en la solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a un protocolo específico para el análisis de la inmunogenicidad de los ligandos de unión al HLA clase I, que comprende el aislamiento de las células T a partir de la sangre de donantes sanos empleando perlas magnéticas CD8, la obtención de células presentadoras del antígeno artificiales unidas a los péptidos de unión a MHC clase I allí descritos y, la activación de los linfocitos citotóxicos mediante la

estimulación por contacto de los péptidos presentados por dichas células (Pág. 106, líneas 12 a 25). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia del documento D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia seguiría las metodologías para la generación de células T activas del documento D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la Reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el Despacho indica que D1 también divulga un método para producir una vacuna que comprende: a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual; b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido pre-escaneados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; c) seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el TUMAP identificado en el paciente y d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21) en donde el archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 132, Reiv. 27) y, el péptido SEQ ID NO: 82 referido como componente de dicho archivo de D1, contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento No. 1.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 11 y el método divulgado en D1, consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a un protocolo específico para la identificación del archivo de péptidos que comprende aproximaciones de genómica funcional integrada que combinan análisis de la expresión génica, espectrometría de masas e inmunología de células

T, dicha aproximación asegura que solo los TUMAPs que estén realmente presentes en un alto porcentaje en los tumores y sean mínimamente expresados en tejidos normales, sean escogidos para el análisis (Pág. 94, líneas 26 a 28 y Pág. 95, líneas 1 y 2) y, señala que, la lista de secuencias inmunogénicas contiene péptidos con perfiles de expresión génica relacionados a mutaciones somáticas que son determinadas por comparación con los genomas de las líneas germinales de las células de sangre periférica (PBMC) y que los péptidos identificados de novo pueden ser evaluados por su inmunogenicidad y, de ser este parámetro adecuado, pueden ser seleccionados para la inclusión en la vacuna (Pág. 97, líneas 1 a 27). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia de D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías para la generación de vacunas personalizadas de D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la Reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Las Reivindicaciones dependientes 2 a 6 y 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la Reivindicación 1 y 7, respectivamente, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

b- En relación con el nivel inventivo, me permito diferir de la posición del Despacho por lo siguiente:

i) En el primer examen, el Despacho ha objetado el nivel inventivo basándose en la divulgación del péptido APAAWLRSAA en el documento WO 2017/009400, denotado como D1. El péptido divulgado en D1 es diferente, ya que contiene una alanina adicional en el extremo C.

Ahora, el Despacho ha alegado en el segundo examen que añadir un aminoácido a un péptido de 9 aminoácidos no supondría ninguna diferencia. Para un péptido corto de sólo 9 aminoácidos, tal afirmación es bastante sorprendente, ya que no se ajusta a las expectativas de la persona medianamente versada en la materia. Además del hecho de que el Despacho no explicó la motivación de dicha persona según el enfoque problema-solución, tampoco aportó ninguna prueba para dicha objeción.

Así, aunque la carga de la prueba seguía recayendo en el Despacho y aunque esta cuestión no tiene especial relevancia para la evaluación del nivel inventivo, el Solicitante se ha esforzado por aportar pruebas de que la argumentación del Despacho es incorrecta. El Solicitante ha presentado datos adicionales que demuestran que la presencia de un aminoácido adicional en el extremo C de un péptido, ejemplificado por el péptido YLLPAIVH, supone una diferencia drástica: mientras que el péptido más largo se presenta en la mayoría de los tejidos sanos y en los tejidos cancerosos, el péptido más corto se presenta específicamente en el páncreas, y se detecta una señal baja en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En el segundo examen, Despacho se remite en primer lugar a la divulgación en D1, en la que se afirma que un ligando del MHC I puede tener hasta 12 aminoácidos de longitud. En consecuencia, sería "posible" que el péptido fuera APAAWLRSAA. Este argumento es una simple retrospectiva; el Despacho debería, en cambio, seguir el enfoque problema/solución.

La cuestión no es si se podría hacer una modificación, sino si la persona versada en la materia tomaría una dirección que le llevaría al objeto reivindicado basándose en la divulgación del arte previo. El Despacho sigue sin dar ninguna explicación al respecto. Más adelante daremos explicaciones al respecto.

ii) En segundo lugar, el Despacho se niega a aceptar el efecto mostrado y se limita a afirmar que los dos péptidos no están estructuralmente relacionados con el péptido de la SEQ ID NO: 36 y, por lo tanto, supuestamente no podrían extrapolarse al péptido de la SEQ ID NO: 36 como se reivindica. Por lo tanto, los resultados no podrían supuestamente extrapolarse al péptido reivindicado. Esta es otra mera alegación sin ninguna base ni ningún otro razonamiento. Ahora tenemos dos alegaciones no probadas por el Despacho, y la carga de la prueba recae aún más en el Despacho para demostrar que una diferencia de un aminoácido no tendrá efecto.

La obstinada repetición por parte del Despacho de una alegación refutada e infundada es un desperdicio del dinero del Solicitante y está privando al Solicitante de una oportunidad de

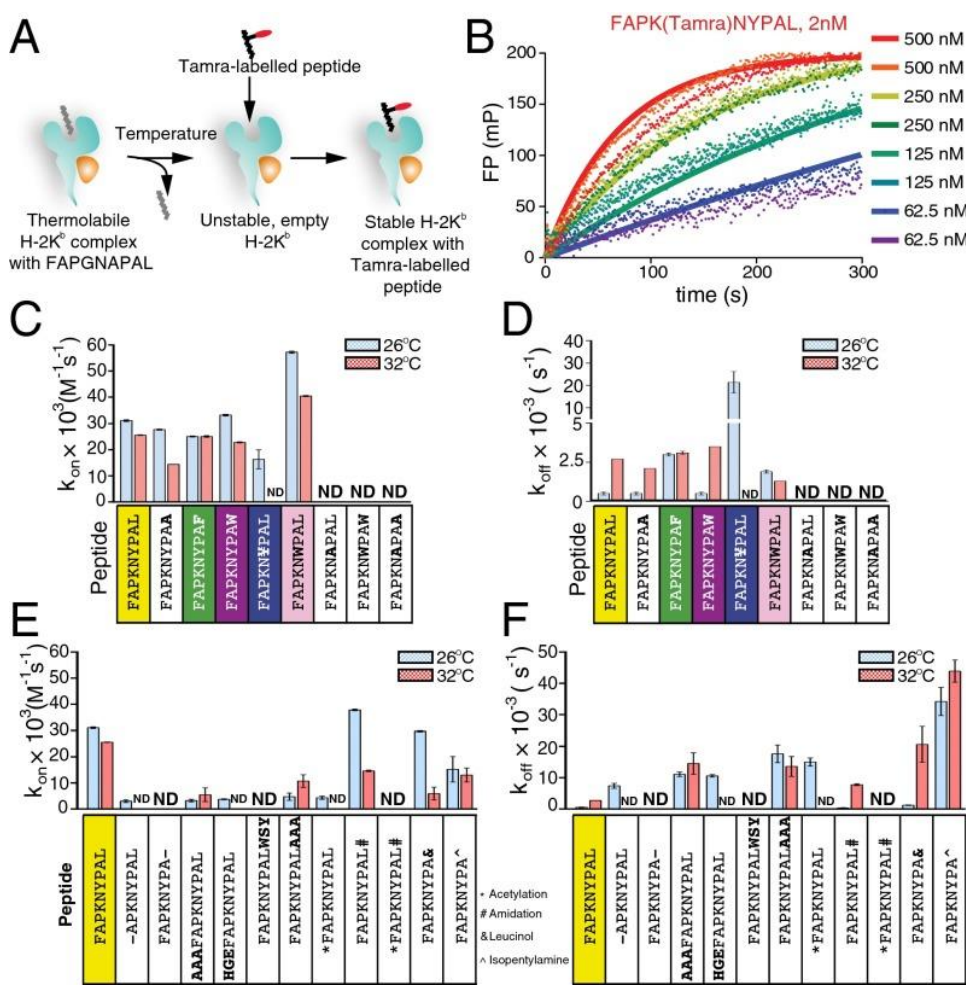
examen, donde se dé una respuesta a los argumentos presentados y no una simple reiteración de la misma objeción ya discutida y refutada.

No obstante, el Solicitante desea aportar más pruebas sobre el hecho de que la diferencia de un aminoácido adicional en el extremo C puede suponer una gran diferencia. A continuación, se explica que esta cuestión no es especialmente relevante para la evaluación de la actividad inventiva, si se sigue el enfoque problema – solución.

A. Los datos presentados pueden extrapolarse de cara a una nueva publicación

Con respecto a un aminoácido adicional, me remito a una publicación de Garstka et al (se anexa al presente escrito como Anexo 1). Los autores han probado la unión de varios péptidos que difieren en un solo aminoácido, incluso en un solo aminoácido de longitud, a la molécula H-2K^b del MHC de clase I.

A continuación se muestra la figura 2 de la página 1506 de Garstka:



Las partes E y F de la figura muestran el *"efecto de las terminaciones N o C alteradas o extendidas"* en la *"cinética de unión del péptido modificado"*. La Fig. 2E muestra los valores medios de k_{on} , y la Fig. 2E los valores medios de k_{off} .

Se puede ver que la eliminación de un aminoácido C-terminal, como en FAPGNYPAL, en relación con FAPGNYPAL, puede conducir a una pérdida completa de la unión al MHC I. La sección "Selección del tamaño del péptido durante los primeros pasos de unión a H-2K^b", que comienza al final de la columna de la izquierda en la página 1507 de Garstka, afirma: *"La eliminación de la Leu C-terminal abolió la unión a H-2K^b, mientras que las extensiones C-terminales afectaron a los valores de k_{on} y k_{off} de forma dependiente de la secuencia (comparar las extensiones AAA y WSY)"*. En el centro del primer párrafo de la columna derecha de la misma página, el pasaje del texto continúa con *"Nuestros datos sugieren que el aminoácido C-terminal (para todos los aminoácidos no cargados probados) tiene que llenar el bolsillo F para que el péptido sea considerado por H-2K^b"*.

Los autores de Garstka concluyen en la columna de la derecha, en la página 1510, que sus resultados deben considerarse en el contexto general de la vía de los péptidos para unirse primero al CMH y luego ser transportados a la superficie celular. En las rondas de *"consideración y rechazo hasta que se adquieren péptidos de alta afinidad"*, una sola diferencia de aminoácidos puede decidir si un péptido es transportado a la superficie celular o no. Por lo tanto, la idea del Despacho de que sería "posible" que el péptido fuera APAAWLRSAA, no se ajusta a la expectativa de la persona medianamente versada en la materia.

B. La diferencia entre el D1 y el péptido reivindicado y el problema a resolver

D1 ha sido citado por divulgar el péptido APAAWLRSAA en la superficie de ciertas células. Como ya se ha señalado anteriormente, el péptido reivindicado en la presente solicitud es diferente, tiene la secuencia APAAWLRSA.

El hecho de que haya una diferencia de un aminoácido en el C-terminal sólo es evidente cuando se aplica la retrospectiva. Sólo por esta razón, la forma en que el Despacho formula el problema a resolver como *"¿Cómo modificar el péptido conocido en el documento D1 para que se sobreexpresen en tejidos tumorales y sea inmunógeno de células T?"* debe rechazarse por inadmisibles.

A este respecto, hay que señalar que el Despacho utiliza la palabra *"expresión"* de forma incorrecta. El péptido no se expresa en absoluto. El Despacho se refiere además a la Tabla

10 de la página 176 de la solicitud PCT, que muestra la expresión de la proteína fuente del péptido. Dado que la proteína de origen no se reivindica, y tampoco es relevante para el hecho de que el péptido reivindicado esté sobrerepresentado en ciertas células, la forma en que el Despacho formula el problema a resolver también es incorrecta por este motivo.

Por lo que respecta a la presentación de un péptido en la superficie de las células, actualmente no es posible modificar un péptido de forma que esté sobrerepresentado en los tejidos tumorales. Como se explica más adelante, sólo se puede evaluar si un péptido está sobrerepresentado en determinadas células o no tomando muestras de pacientes y evaluando los péptidos que están en un complejo con el CMH en la superficie celular. Modificar un péptido conocido para que esté sobrerepresentado en los tejidos tumorales es, por tanto, un reto comparable a la invención de una tecnología de análisis totalmente nueva. Resolver el problema sería, pues, una prueba de la presencia de una actividad inventiva.

Dejando a un lado la retrospectiva, el problema puede plantearse como la provisión de un péptido diferente que se presenta selectivamente en una serie de cánceres, pero no en el tejido sano (Tabla 19 en la página 164 de la solicitud PCT), que muestra una fuerte unión al MHC I (Tabla 16 en la página 196 de la solicitud PCT) y que es capaz de inducir una fuerte respuesta inmunitaria (Tabla 11b en la página 189 de la solicitud PCT). El hecho de que el péptido APAAWLRSA esté ausente de la superficie de las células sanas se evidencia por el hecho de que se ha encontrado una fuerte respuesta inmunitaria contra el péptido por parte de las células T de donantes sanos, como se explica más adelante. Si el péptido se presentara en el tejido sano, no sería posible tal respuesta inmunitaria.

Una fuerte unión al MHC I, una presentación selectiva en una serie de cánceres y una fuerte respuesta inmunitaria con respecto a un péptido pueden resumirse como un péptido que puede utilizarse en la inmunoterapia y el diagnóstico del cáncer. Por lo tanto, el problema a resolver puede formularse de manera más sencilla como proporcionar un **péptido diferente** que sea adecuado para un uso médico en el contexto del cáncer.

La solución es la provisión del péptido APAAWLRSA. Esta solución es obvia si existe un indicador en el estado de la técnica que lleve al experto, en primer lugar, a la identificación de este péptido y, en segundo lugar, a la conclusión de que es adecuado para un uso médico en el contexto del cáncer. Como ya se ha demostrado anteriormente, este no es el caso.

La propia D1 divulga un gran número de péptidos que podrían utilizarse, pero **no ofrece ninguna orientación a la persona medianamente versada en la materia**. A partir de la

existencia del péptido APAAWLRSAA en la superficie de determinadas células, no se puede extraer ninguna conclusión con respecto a otros posibles péptidos, y mucho menos al péptido APAAWLRSA.

C. Los conocimientos generales del experto

Ahora bien, en cuanto a los conocimientos generales comunes de la persona medianamente versada en la materia, me refiero a continuación a dos libros de texto para estudiantes que han sido y son utilizados en las universidades. Se trata de la octava edición de Berg et al., "Biochemistry", Freeman & Co. Fig. 34.28, y "Janeway's Immunobiology", 2012, de Murphy, Garland Science (Anexos 2 y 3).

Como se explica en la sección 34.4 al final de la página 995 del extracto de Berg y colaboradores, la inmunidad celular evolucionó para lidiar con patógenos intracelulares. Los mismos mecanismos que permiten reconocer células cancerosas. En particular, el texto indica que *“Los vertebrados han evolucionado un mecanismo ingenioso – corte y presentación – para revelar la presencia de intrusos sigilosos”* (Mi traducción). De hecho, el mismo mecanismo también revela cualquier transformación de una célula a un estado canceroso. *“Casi todas las células de vertebrados exhiben en sus superficies una muestra de los péptidos derivados de la digestión de proteínas en su citoplasma”* (véase leyenda de la Fig. 33.24 del Anexo 1 - Mi traducción). Asimismo, es importante resaltar que todo tipo de proteínas expresadas en la célula se encuentran en el citoplasma de la misma.

Como también se explica en el extracto (última frase completa de la página 995), son las proteínas del complejo MHC las que presentan estos péptidos. Los mecanismos de degradación que conducen a la generación de péptidos en la superficie celular, que ocurren en los proteosomas, se ilustran en la Figura 34.25 en la página 996, y son explicados en el segundo párrafo de la misma página. Los péptidos extraños que se presentan en la superficie celular, y también los péptidos de las proteínas que sólo se expresan en las células cancerosas, son reconocidos por las células T como antígenos no propios, véase el tercer párrafo de la misma página. La célula correspondiente es entonces eliminada. Para ello, en la página 2 del extracto se explica la unión de los péptidos presentados por las moléculas del CMH.

La unión y presentación de un péptido por las moléculas del CMH se ilustra en la Fig. 34.27 en la página 997 del libro de texto.

Una explicación más detallada se encuentra en otro libro de texto para estudiantes, que es "Janeway's Immunobiology" de Murphy, véase el extracto de la edición de 2012. Por lo tanto, sólo bastarán unas breves citas de este libro.

Como se indica en el párrafo que conecta las páginas 140 y 141, los linfocitos T se unen a *“secuencias de aminoácidos continuas pequeñas. Estas secuencias son generalmente encubiertas dentro de la estructura nativa de la proteína., y por lo tanto no pueden ser reconocidas directamente por los receptores de los linfocitos T a menos que la proteína sea desplegada y procesada en fragmentos peptídicos”* (Mi traducción). En el párrafo siguiente se explica que *“los péptidos que estimulan los linfocitos T son reconocidos solamente cuando se unen a una molécula del MHC”* (Mi traducción). Las moléculas de MHC clase I tienen una hendidura o surco de unión a péptidos, como se explica en el segundo párrafo de la sección 4-12 en la página 141.

La página 202 de *Janeway* proporciona explicaciones sobre la formación de péptidos presentados en la superficie de las células, de manera similar al texto de Berg y colaboradores mencionado anteriormente. Dicho texto distingue entre este proceso, denominado procesamiento antigénico, y la presentación *“de los péptidos en la superficie celular por las moléculas de MHC”* (Mi traducción), al cual denomina presentación antigénica. La Figura 6.2 en la página 203 muestra que las proteínas del citosol son degradadas a péptidos, los cuales son presentados por moléculas de MHC clase I. El origen de los péptidos se explica en el segundo párrafo de la página 205 de dicho texto: *“Las proteínas en las células son continuamente degradadas y reemplazadas por proteínas recién sintetizadas”* (Mi traducción).

En el párrafo entre las páginas 206 y 207, el texto explica que un paso adicional de degradación ocurre en el retículo endoplasmático. La región amino-terminal de los péptidos puede ser recortada por una aminopeptidasa denominada ERAAP. La página 208 explica en el primer párrafo que existe un complejo de moléculas de MHC clase I para la carga de péptidos. Este complejo permite *“el intercambio de péptidos de baja afinidad unidos a la molécula de MHC por péptidos de mayor afinidad”* (Mi traducción). Adicionalmente, *“La mayoría de péptidos... no se unen a las moléculas de MHC en esa célula y son rápidamente eliminados del retículo endoplasmático”* (Mi traducción).

Así, la síntesis y selección de péptidos presentados en la superficie celular de cualquier célula es, en consecuencia, un mecanismo complejo.

Dado que los péptidos presentados en la superficie celular se originan de cualquier proteína encontrada en el citoplasma, el conocimiento de la proteína de origen de un péptido determinado, independientemente de si el péptido es novedoso como en el presente caso o ya había sido obtenido, no es de utilidad para identificar un péptido o péptidos adicionales que sean presentados en la superficie celular. Si una proteína es sobreexpresada en una célula específica, esto puede aumentar la probabilidad de que péptidos originados a partir de dicha proteína se encuentren en la superficie celular. Sin embargo, no se puede predecir cuáles serán dichos péptidos. Asimismo, el simple hecho de que algunas proteínas sean sobreexpresadas (generalmente no solamente una) no significa que las otras proteínas no den lugar a péptidos que sean presentados en la superficie celular.

Adicionalmente, dada la complejidad de los mecanismos de procesamiento antigénico, la única forma de identificar péptidos que sean presentados en la superficie de las células es aislar y secuenciar los péptidos. Esto es lo que los inventores de la presente solicitud realizaron.

La presentación del péptido de la SEQ ID NO: 36 sólo en la superficie de las células cancerosas permite al sistema inmunitario del organismo distinguir entre células sanas y células cancerosas. Un péptido que se presenta en una célula cancerosa y, por lo tanto, forma parte del ligandoma HLA de la célula, puede ser potencialmente un ligando HLA al que el sistema inmunitario nunca ha estado expuesto previamente. En este caso, el péptido es altamente inmunogénico.

Por otro lado, si un péptido que se presenta en una célula cancerosa es un péptido que también se presenta en células de tejido sano, la restricción del CMH en el desarrollo de las células T del organismo respectivo hace que el péptido sea reconocido como un antígeno propio. En este caso, el péptido no puede ser inmunogénico dentro del organismo respectivo. Esto se debe a lo que se conoce como autotolerancia del sistema inmunitario. Como se explica en la página 1004 de Berg et al., los precursores de las células T se someten a una selección positiva y negativa en el timo, a la que no sobrevive aproximadamente el 98% de los precursores. A los linfocitos T portadores de TCRs específicos para péptidos que no se presentan en células sanas se les permite madurar, mientras que los linfocitos T portadores de TCRs para antígenos propios son eliminados por delección clonal o por un proceso llamado anergia, a menos que la célula T respectiva sea una célula ignorante. Como resultado, no hay respuesta inmunitaria contra los autoantígenos.

En consecuencia, el péptido de la Reivindicación 1 es adecuado para su uso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer y así sería entendido por una persona medianamente versada en la materia.

D. Más información sobre D1

El Despacho se refiere a que D1 ya proporciona un protocolo específico para el análisis de la inmunogenicidad de los ligandos de unión a HLA de clase I. Sin embargo, dicho protocolo sólo es útil para caracterizar un péptido que ya ha sido identificado como sobrepresentado en la superficie de las células cancerosas. Sin este conocimiento, una prueba de inmunogenicidad no puede ser de ninguna ayuda.

El Despacho se refiere además a que D1 ya proporciona técnicas para la identificación de péptidos en la superficie celular mediante espectrometría de masas. Sin embargo, el mero conocimiento de tales técnicas, que son en sí mismas complejas y difíciles, no puede hacer que los resultados obtenidos con estas técnicas sean obvios. De lo contrario, ninguna reivindicación de producto sería patentable.

El Despacho se refiere además a un enfoque integrado de genómica funcional divulgado en D1. No es evidente de qué manera dichas técnicas podrían ser relevantes para identificar un péptido presentado en la superficie celular. Como se ha explicado anteriormente, el conocimiento de una proteína de origen no puede ser de ayuda para identificar los péptidos potenciales que se presentan por MHC en la superficie de una célula y que podrían surgir de la proteína de origen.

Por lo tanto, basándose en la divulgación de D1, el experto no podía llegar al objeto de la Reivindicación 1.

E. Aplicando las técnicas divulgadas en D1

Aunque sólo la divulgación de un documento citado puede ser relevante para evaluar la implicación de una actividad inventiva, puede ser ilustrativo considerar brevemente la tarea a la que se enfrenta la persona medianamente versada en la materia cuando aplica las técnicas divulgadas en D1 en un intento de resolver el problema técnico que se quiere solucionar.

Como se ha explicado anteriormente, la identificación de los péptidos presentados por el CMH requiere su aislamiento de los tejidos cancerosos. La identificación de los péptidos presentados por el CMH sólo en el tejido canceroso requiere, además, el análisis de muestras de tejido sano y de tejido canceroso. Las muestras de cáncer y de tejido deben ser recogidas,

preparadas, medidas y los datos analizados, todo lo cual no es una mera experimentación rutinaria.

Cuando se identifican péptidos que se presentan sólo en la superficie de las células cancerosas, cabe señalar que también existen un par de fuentes de error que pueden conducir a la identificación de resultados falsos positivos, por lo que se requieren cuidadosas adaptaciones individuales y la validación de los resultados obtenidos. Las fuentes de error incluyen la contaminación y la degradación durante la etapa de precipitación inmunológica, el arrastre en las columnas de cromatografía, el truncamiento del péptido durante la manipulación, la proteólisis durante la incubación debido a la presencia de proteasas contaminantes o la fragmentación durante el análisis por espectrometría de masas.

Si bien las técnicas utilizadas para identificar los péptidos presentados por el CMH en la superficie de las células pueden ser generalmente conocidas, sus ajustes específicos, su combinación específica y su aplicación individual con respecto a todos y cada uno de los péptidos sobrerepresentados identificados incluidos en la presente solicitud exceden con mucho lo que el experto en la materia consideraría una experimentación rutinaria. Además, la mera observación de que la presente solicitud comprende un "gran" número de péptidos identificados tampoco indica que se hayan obtenido mediante experimentación rutinaria. Por el contrario, esto muestra más bien el esfuerzo sustancial que el Solicitante ha realizado para hacer avanzar los conocimientos en el presente campo.

Más concretamente, se requiere una importante intervención humana para obtener resultados razonables debido a los diversos escollos inherentes al sistema, el más destacado de los cuales es el mencionado anteriormente. Si la identificación de péptidos se realizara de forma automática o, al menos, basada en algún tipo de rutina, no se eliminarían estos escollos y los resultados obtenidos carecerían de sentido:

(a) El número de posibles ligandos del MHC es prácticamente infinito. En particular, hay aproximadamente 60 millones de péptidos teóricos de clase I codificados por el proteoma con una longitud de entre 8 y 12 aminoácidos. Esto aumenta drásticamente las posibilidades de descubrir falsos péptidos HLA, y requiere una atención adicional a cada péptido potencial. Cuando se identifican péptidos para la terapia del cáncer, los péptidos potenciales no pueden reducirse simplemente a aquellos péptidos con una baja tasa de falsos descubrimientos, ya que esto limitaría la sensibilidad de identificar péptidos verdaderos. Además, en otras aplicaciones, la coincidencia péptido-espectro más alta suele ser correcta a la hora de identificar un péptido. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto en el caso de

la inmunopatología, que tiene un espacio de búsqueda mucho mayor que otras aplicaciones, lo que da lugar a más ambigüedades de masa. De ahí que el análisis de los datos obtenidos deba realizarse de forma más exhaustiva que en otros ámbitos, lo que exige una atención humana minuciosa en cada caso.

(b) Un péptido encontrado puede no ser en realidad un verdadero ligando del MHC, ya que puede producirse una fragmentación en la fuente. En particular, las técnicas de espectrometría de masas de ionización por electrospray pueden generar iones que pueden ser seleccionados para la adquisición de espectros MS/MS que pueden ser confundidos con ligandos del MHC. En particular, los fragmentos fuente C-terminales pueden ser identificados erróneamente como ligandos del MHC. La eliminación de estos péptidos también requiere una gran atención y experiencia.

(c) Debido a la alta sensibilidad necesaria en la inmunopatología, es necesario identificar las fuentes de arrastre específicas del sistema y de la aplicación y diseñar protocolos de limpieza, para evitar la contaminación de los resultados obtenidos por muestras anteriores, lo que puede dar lugar fácilmente a resultados falsos. Esta cuestión es muy específica del presente campo de investigación y requiere la identificación y aplicación de tales protocolos en la experimentación rutinaria.

(d) Los péptidos no relacionados con la presentación por el MHC pueden generarse como resultado de la escisión proteolítica por proteasas y peptidasas endógenas. Estas enzimas proceden de la muestra analizada. Los enfoques para la detección de tales contaminaciones utilizan un análisis estadístico de la cobertura proteica como métrica para excluir las proteínas problemáticas. Esto requiere un análisis detallado de grandes conjuntos de datos y, de nuevo, una estrecha atención humana que va mucho más allá de cualquier experimento rutinario.

Todos estos aspectos deben considerarse conjuntamente a la hora de identificar los péptidos que se presentan en la superficie de determinadas células. En consecuencia, **ni siquiera la identificación de un solo péptido como ligando del HLA puede considerarse una experimentación rutinaria.**

Además, después de identificar un péptido que se presenta en las células cancerosas, es necesario evaluar si el péptido se presenta en las células del tejido sano o no. Como se ha explicado anteriormente, ni siquiera el conocimiento de un péptido concreto que se está buscando puede ayudar a su identificación. En cambio, en este caso se requiere un cribado

cuidadoso de todos los péptidos identificados en el tejido sano, con el objetivo de detectar la presencia de un péptido en particular. Debido a las fuentes de error inherentes a las técnicas utilizadas, esto hace que el análisis sea aún más complicado que la identificación de un péptido presentado en el tejido canceroso. Es decir, mientras que la identificación de los ligandos HLA podría restringirse en base a los datos a los resultados más fiables, ya que cualquier ligando HLA identificado podría ser útil, para la comparación de si un determinado péptido se presenta o no en el tejido sano, no se puede omitir ningún dato. De este modo, se introduce un nivel adicional de complejidad en el método necesario para la identificación de péptidos adecuados para la terapia del cáncer, lo que complica aún más este aspecto de la identificación.

iii) En resumen, la existencia del péptido reivindicado en las células cancerosas, adecuado para su uso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, no podría haber sido prevista por el experto. Las técnicas proporcionadas en D1 y los péptidos divulgados en el documento no podrían haber conducido al experto al péptido definido en la Reivindicación 1. Lo mismo se aplica en consecuencia al ácido nucleico, la línea celular, los métodos, el anticuerpo, el TCR o la composición reivindicados.

Por consiguiente, el objeto de todas las reivindicaciones implica una actividad inventiva.

5. Por último, dado que se introdujeron reivindicaciones dirigidas a un anticuerpo y a un TCR, con el propósito de avanzar en el trámite de la solicitud, considero que puede ser útil proporcionar argumentos en apoyo de estas reivindicaciones.

a- Los métodos de identificación de anticuerpos y de generación de anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica. El pasaje del texto desde el segundo párrafo de la página 138 hasta el final de la página 140 de la solicitud PCT se refiere a dichas técnicas.

En cuanto a los TCRs, la identificación, el aislamiento y la expansión de los TCRs, que reconocen específicamente ciertos antígenos, se ha convertido en una técnica establecida en el arte. Las técnicas de obtención de TCRs que reconocen específicamente ciertos antígenos con alta afinidad están disponibles en el arte desde hace muchos años. El pasaje de texto desde el final de la página 112 hasta el final de la página 118 de la solicitud PCT se refiere a los métodos en la técnica sobre cómo expresar dichos TCRs.

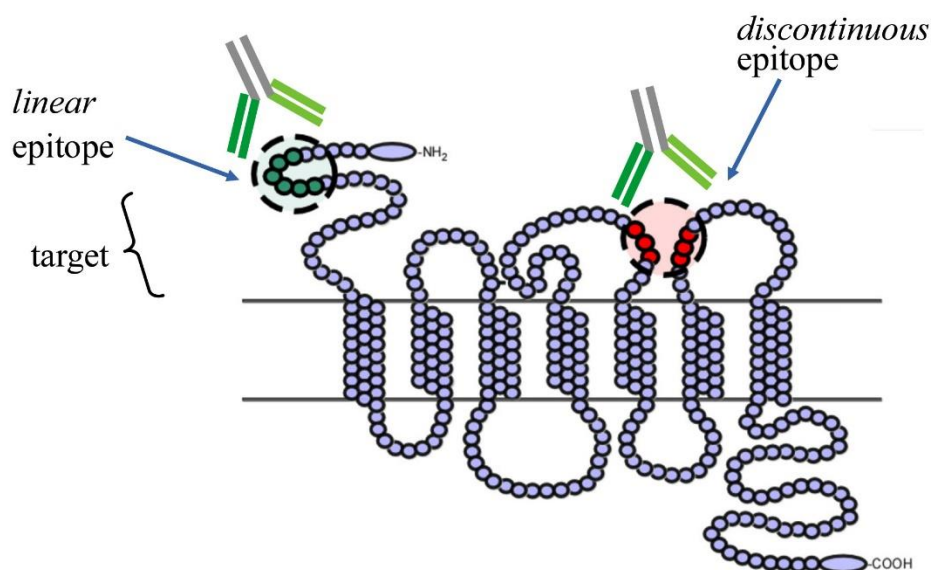
Con respecto a un TCR soluble, la descripción proporciona detalles en el primer párrafo de la página 142 de la descripción de la solicitud PCT, sobre cómo obtener dicho TCR específico

para una determinada diana. Las técnicas necesarias son bien conocidas por el experto, por lo que hay suficiente enseñanza en la solicitud sobre cómo llegar al TCR reivindicado.

Además, los métodos de obtención de un TCR soluble se asemejan a las técnicas conocidas para los anticuerpos y son bien conocidas en la técnica. Existen técnicas de secuenciación unicelular que pueden combinarse con la clonación y expresión de TCR. De este modo, los receptores de células T generados con el péptido de la reivindicación 1 pueden ser identificados, clonados y expresados en una célula huésped.

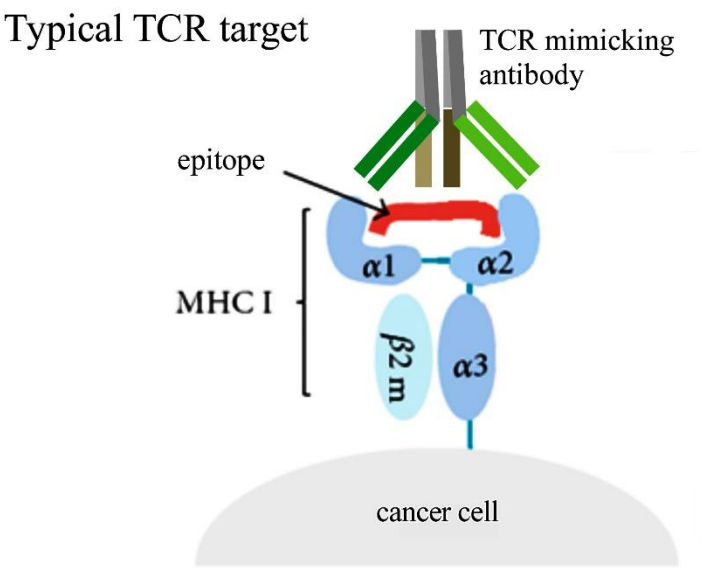
Además, desde hace tiempo se ha puesto de manifiesto que los anticuerpos y los TCR funcionan mediante un ajuste de bloqueo al epítipo objetivo. El péptido reivindicado en la reivindicación 1 es un epítipo lineal, de modo que predetermina la estructura de la región de unión del anticuerpo. El epítipo y el sitio de unión del anticuerpo deben coincidir para que el sitio de unión del anticuerpo pueda acercarse lo suficiente para que las fuerzas de unión (incluidas las fuerzas hidrofóbicas o de van der Waals) ejerzan la fuerza adecuada. Las macromoléculas que tienen epítopos conformacionales, entran en contacto con las seis CDR de un anticuerpo, con diferentes residuos del epítipo que se unen a varios residuos del sitio de unión del anticuerpo. Sin embargo, un péptido pequeño como el reivindicado en la reivindicación 1 se une a una pequeña región específica dentro del sitio de unión del anticuerpo.

Además, el péptido reivindicado APAAWLRSA tiene una longitud de 9 aminoácidos, por lo que no define en absoluto una diana completa en el sentido clásico. La reivindicación 1 no define un antígeno macromolecular, sino que define un epítipo lineal corto, como puede verse en la siguiente ilustración.



Las macromoléculas que tienen epítopos conformacionales, discontinuos, se ponen en contacto con varias CDR de un anticuerpo, con diferentes residuos del epítipo que se unen a varios residuos del sitio de unión del anticuerpo. Sin embargo, un epítipo lineal de 9 aminoácidos se une a una pequeña región específica dentro del sitio de unión del anticuerpo o del TCR.

Por tanto, el epítipo predetermina la estructura de la región de unión del anticuerpo o TCR. El epítipo y el sitio de unión del anticuerpo o del TCR deben coincidir para que el sitio de unión del anticuerpo o del TCR pueda acercarse lo suficiente para que las fuerzas de unión (incluidas las fuerzas hidrofóbicas o de van der Waals) ejerzan la fuerza adecuada, como se ilustra aquí:



Con respecto a un TCR según la Reivindicación 14, se sabe que un TCR tiene que unirse tanto a las moléculas MHC como a los péptidos diana, véase la ilustración anterior.

Lo que también hay que tener en cuenta es que el epítipo peptídico es presentado al TCR por las proteínas del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de forma fija. La unión de un péptido a una molécula MHC se estabiliza en ambos extremos de la hendidura de unión al péptido mediante contactos entre los átomos de los extremos amino y carboxi libres del péptido y los sitios invariables que se encuentran en cada extremo de la hendidura en todas las moléculas MHC. Otros residuos del péptido sirven como anclajes adicionales.

A este respecto, me remito a las páginas 996 a 998 de Berg et al. Como se explica en el pasaje del párrafo que une las páginas 996 y 997 del libro de texto, los péptidos presentados se fijan en un surco definido por el sitio de unión del CMH de clase I. La unión se ilustra en la Fig. 34.27 al principio de la página 997. Además, la Fig. 34.28 al final de la página 997 del libro

ilustra que hay residuos de anclaje unidos a las proteínas MHC clase I. Se explica en el último párrafo de la misma página "Las cadenas laterales de la molécula del CMH interactúan con los extremos amino y carboxilo y con las cadenas laterales en estas dos posiciones clave".

En segundo lugar, me refiero a la Fig. 4.15 de la página 142 de "Janeway's Immunobiology". Las partes (c) y (d) de la figura ilustran la hendidura de unión del péptido de una molécula MHC. Como se explica en el último párrafo de la página 142, el péptido se une como parte integral de la estructura de la molécula MHC, estabilizando la molécula MHC.

El principio de la página 145 del mismo libro de texto explica que las diferentes variantes del CMH tienen diferentes residuos de aminoácidos en posiciones específicas del bolsillo de unión, que se denominan residuos de anclaje. La Fig. 4.19 ilustra la localización de los residuos de anclaje conocidos. La posición e identidad de estos residuos de anclaje puede variar entre las diferentes variantes del MHC de clase I, ver líneas 14 y 15 en la página 145.

Este conocimiento sigue siendo el conocimiento general actual, como se puede extraer de la edición 2022 del libro de texto "Janeway's Immunobiology" de Murphy, Garland Science, edición 10th. La página 14 del libro de texto explica en el segundo párrafo que diferentes anticuerpos pueden reconocer simultáneamente un antígeno por sus diferentes epítomos. En el caso de la definición de un epítomo de 9 aminoácidos, como en la presente Reivindicación 14, no puede producirse tal unión simultánea. En la página 14 del libro de texto se explica además, en el tercer párrafo, que un TCR reconoce un epítomo peptídico si el péptido está unido a una molécula MHC.

En la página 161 de la edición de 2022 de "Janeway's Immunobiology" se sigue explicando en la sección 4-15 que sólo los péptidos pequeños son reconocidos por los TCR si son presentados por una molécula MHC. Para ello, la molécula MHC tiene una hendidura de unión al péptido o surco de unión, véase la página 163 del libro de texto.

La siguiente figura está tomada de Lehninger "Principles of Biochemistry", cuarta edición, W.H. Freeman and Company, Nueva York, 2005, otro libro de texto para estudiantes. Ilustra la estructura de una proteína humana MHC de clase I con un péptido presentado en color rojo.

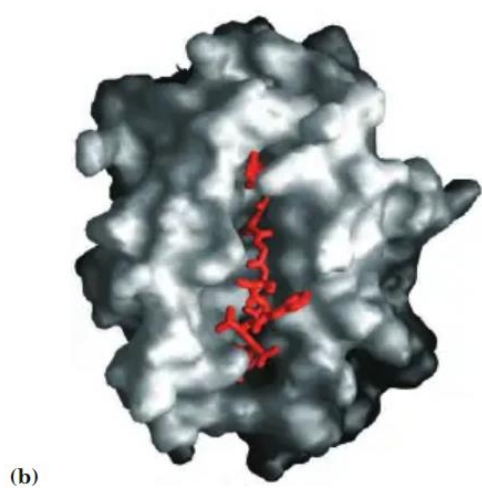
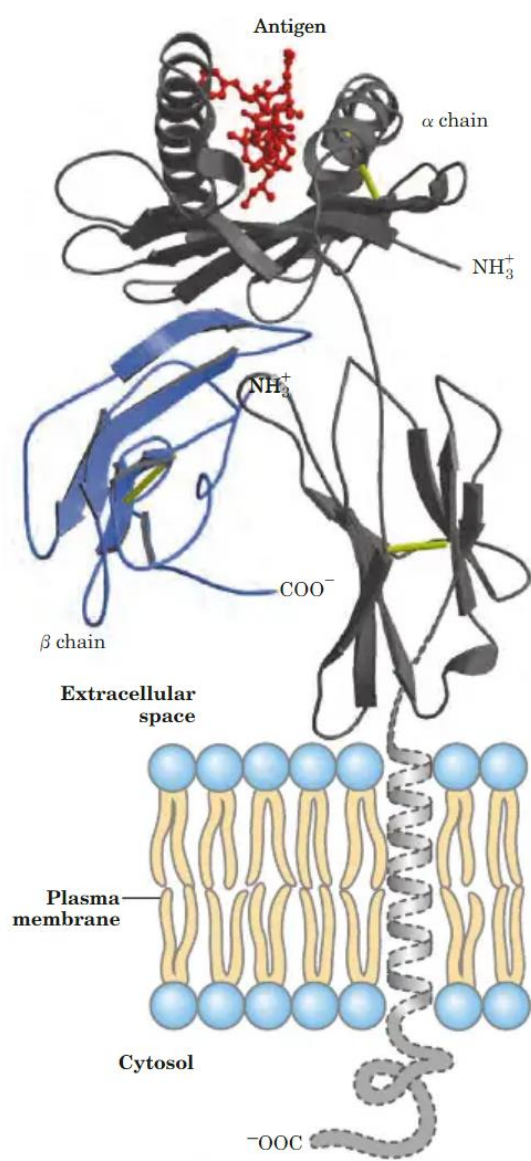


FIGURE 5-22 Structure of a human class I MHC protein. (a) This model is derived in part from the known structure of the extracellular portion of the protein (PDB ID 1DDH). The α chain of MHC is shown in gray; the small β chain is blue; the disulfide bonds are yellow. A bound ligand, a peptide derived 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 la divulgación del libro de texto Berg et al. se puede ver que el péptido cuando se une al MHC se fija en una posición específica. Lo mismo puede tomarse de la Fig. 4.17 en la página 144 de la edición 2012 de "Janeway's Immunobiology".

En consecuencia, el TCR está definido para unirse a un péptido que está fijado espacialmente. Por lo tanto, existen limitaciones tanto en el extremo del TCR como, sobre todo, en el extremo del péptido, que demuestran que se aplica el principio de bloqueo de la unión, de modo que el TCR está suficientemente definido por la definición de una diana que es un péptido de 9 aminoácidos presentado por/complejado con una molécula MHC.

b- Ahora bien, me permito señalar que otras jurisdicciones tienen normativas que le permiten a los solicitantes definir estructuralmente anticuerpos y TCRs mediante la estructura del péptido/epítipo que reconocen específicamente como en la presente invención. Al respecto, 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). Dicha Sala analizó la reivindicación independiente que 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 la anterior reivindicación cumplía con los requisitos de patentabilidad, ya que la definición de las secuencias de aminoácidos del péptido le permite a la persona medianamente versada en la materia generar un anticuerpo contra el mismo sin necesidad de experimentación indebida o actividad inventiva (véase punto 21 de las razones de la decisión).

La Sala incluso señaló que producción de anticuerpos contra una proteína/péptido 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 (véase 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 unen dichas modalidades, son admisibles siempre que la diana sea novedosa.

Dicho arsenal de métodos disponibles en el estado de arte que menciona la Sala existía a la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente para anticuerpos, y 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).

De manera similar, los lineamientos de examen de patentes del Reino Unido, en la sección “*Changes to the biotechnological guidelines*” en el capítulo “*Examining patent applications for biotechnological inventions*” en el Anexo A¹, 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).

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

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

considero que su fundamento técnico aplica para la evaluación de la presente solicitud, en particular, luego de explicar el concepto de “llave-cerradura” que las soporta.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario solicito se realice un examen adicional, para lo cual anexo el recibo de pago correspondiente. De otro modo, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y 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;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Pago por concepto de 18 reivindicaciones adicionales;
- Pago por concepto de examen adicional
- Anexo 1 – Extracto de Garstka et al.;
- Anexo 2 – Extracto de Berg et al.;
- Anexo 3 – Extracto de Janeway's Immunobiology