

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0007234

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PÉPTIDO DERIVADO DE LA PROTEÍNA ETV4 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200124

RESPUESTA AL OFICIO No. 9035, NOTIFICADO EL 14 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 introducen las nuevas Reivindicaciones 2, 5, 6, 12 a 16, 18 a 20, 22 a 24 y 26 a 31, las cuales encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 7 a 9, 16, 19, 21, 22, 25 a 27, 29, 31 y 32, y en las páginas 7, 44, 84, 108, 119, 116, 126, 127, 133, 136 a 140, 142 a 145, 149, 151, 154, 155 y 185 de la Solicitud Internacional PCT/EP2018/051952;
- se limita la Reivindicación 1 a *“un péptido sintético o recombinante, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, en*

donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, y en donde dicho péptido consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35". Estas modificaciones encuentran soporte en las páginas 110 y 111 de Solicitud Internacional PCT/EP2018/051952;

- en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 7), se eliminan las referencias a moléculas de MHC clase II;
- se modifica el preámbulo de la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 11), de forma tal que ahora se especifica que la materia reclamada corresponde a un *“método in vitro para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados”*. Estas modificaciones encuentran soporte en las páginas 149 y 151 de la Solicitud Internacional PCT/EP2018/051952;
- 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 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 esté dirigido a la selección y fabricación del péptido de SEQ ID NO: 35, ya que el método allí mencionado es general y no está direccionado a la selección del mismo.

ii) Adicionalmente, el Despacho indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. Particularmente, el Despacho indica que la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para un proceso para producir un producto farmacéutico anticáncer porque, si bien un método como el descrito ha

sido mencionado en la descripción, en ningún aparte señala que, el péptido identificado es específicamente la SEQ ID NO: 35, ni tampoco se presenta evidencia técnica concreta y explícita que dé cuenta del producto farmacéutico obtenido por dicho método ya sea de tipo peptídico o celular y/o de su bioactividad.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto del presente memorial. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se modificó el alcance de la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 11), de manera tal que dicha reivindicación ahora se encuentra dirigida a un método *in vitro* para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados, en donde dicho método comprende:

a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo;

b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con los tejidos normales;

c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en la muestra tumoral del individuo específico, en donde el péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 35; y

d) fabricar y/o formular el producto farmacéutico anticáncer basado en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca que el producto farmacéutico anticáncer producido con el método reclamado comprende el péptido de SEQ ID NO: 35 de la presente invención.

ii) Ahora bien, con respecto al soporte de la Reivindicación 25, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez el Capítulo Descriptivo ofrece información suficiente para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir el método reclamado sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

En primer lugar, es importante resaltar que el Capítulo Descriptivo hace referencia en varias secciones a agentes terapéuticos que comprende un péptido divulgado en la solicitud. Por ejemplo, los primeros párrafos de la página 1 explican que los péptidos divulgados “*pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales*”. Una definición detallada de las composiciones farmacéuticas referidas puede encontrarse en las páginas 129 a 131 del Capítulo Descriptivo.

Asimismo, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo en la página 163 indica lo siguiente:

*“La presente invención se refiere, además, a un método para producir un producto farmacéutico personalizado para un paciente concreto, que comprende la fabricación de una composición farmacéutica que consta **como mínimo de un péptido** escogido de un archivo (base de datos) de TUMAP preseleccionados...”.* (Énfasis y subrayado añadidos).

Adicionalmente, la Reivindicación 30 de la solicitud internacional PCT/EP2018/051952 menciona las SEQ ID NOs: 1 a 774, las cuales incluyen la SEQ ID NO: 35. Asimismo, en el Ejemplo 1 se indica que el péptido de SEQ ID NO: 1 se presente en células cancerosas de distintos tipos de cáncer. En este orden de ideas, es claro que el método para producir un compuesto farmacéutico a partir del péptido de SEQ ID NO: 35 corresponde a una modalidad particular de la invención, la cual está suficientemente descrita en la solicitud para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla.

En segundo lugar, me permito resaltar que el método reclamado es novedoso e inventivo precisamente por la inclusión del péptido de SEQ ID NO: 35 en el producto farmacéutico anticáncer. La Reivindicación 25 no hace referencia a una etapa o paso que requiera de conocimientos que vayan más allá de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo, o que se encuentren fuera del conocimiento general del campo técnico de la persona medianamente versada en la materia. Los métodos para fabricar/formular una composición farmacéutica que incluyan péptidos son conocidos en el estado del arte desde hace décadas. Las vacunas peptídicas simplemente se basan en un péptido disuelto en un solvente, generalmente un solvente acuoso como solución salina. Los agentes celulares terapéuticos se basan en células en suspensión proporcionadas en una solución acuosa apropiada. Estas técnicas están tan establecidas en el campo técnico que dichas vacunas y agentes terapéuticos celulares son comúnmente fabricados y comercializados desde hace décadas.

En tercer lugar, cabe resaltar que la nueva Reivindicación 25 no está dirigida simplemente a un método para fabricar un producto farmacéutico; sino a un método para garantizar que se produzca una vacuna o agente terapéutico específicamente diseñado para un individuo particular. Las etapas (a) y (b) de la Reivindicación 25 definen los pasos necesarios para garantizar que el péptido incluido en el producto farmacéutico, o sobre el cual se diseña la molécula que estará comprendida dentro de dicho producto, sea presentada en las células tumorales del paciente, de forma tal que el producto farmacéutico sea efectivo en dicho individuo particular. Es por esto que el producto se caracteriza con el término “*personalizado*”. Así, el producto farmacéutico se basa en el péptido identificado en una muestra del individuo correspondiente. La etapa (c) corresponde a un paso de selección en la preparación del paso siguiente de manufactura/producción del producto farmacéutico en la etapa (d). Esta última etapa puede ser llevada a cabo mediante técnicas ampliamente conocidas en el estado del arte.

Todos estos pasos son explicados en detalle en las páginas 163 a 169 del Capítulo Descriptivo.

En cuarto lugar, es importante señalar que los inventores encontraron que el péptido de SEQ ID NO: 35 es capaz de generar líneas de linfocitos T (véase Tabla 11B del Capítulo Descriptivo); y tiene alta afinidad por las moléculas del MHC clase I (véase Tabla 16 del Capítulo Descriptivo). Estos resultados prueban que el péptido reclamado es altamente inmunogénico, y son en consecuencia indicadores de su potencial utilidad el desarrollo de productos terapéuticos contra el cáncer.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho, como sucede en el presente caso.

En este orden de ideas, cabe resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro

del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, 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 mencionar 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.

Así las cosas, como entenderá el Despacho, reclamar únicamente las modalidades particulares de la invención que se ejemplifican en el Capítulo Descriptivo solamente limitaría de forma injusta el derecho del Solicitante a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y facilitaría que un tercero modifique alguno de los elementos no esenciales que no se reclaman en las reivindicaciones, evitando así cometer una infracción y aprovechando indebidamente la información presentada en la presente solicitud, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por todo lo anterior, solicito respetuosamente que el Despacho retire la objeción correspondiente.

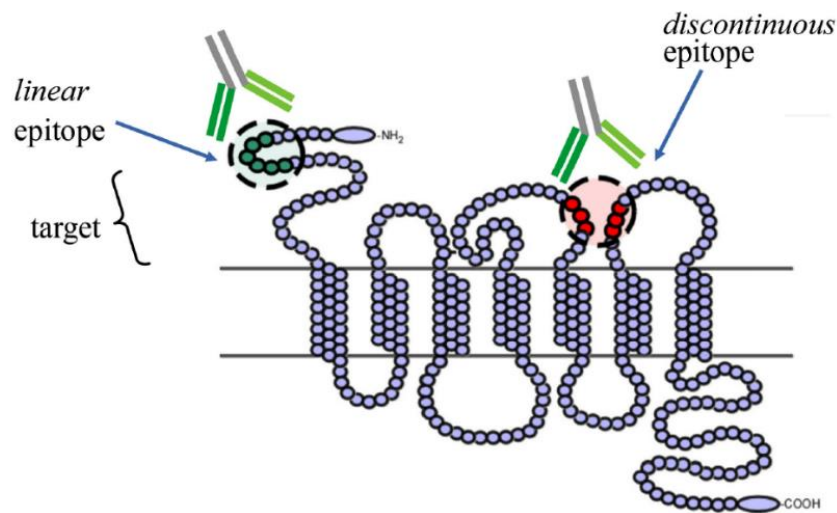
iii) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia no sólo comprender de forma inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada, sino también reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva..

3. 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:

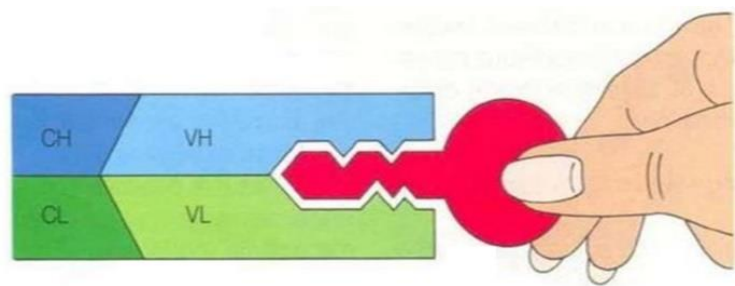
i) En primer lugar, tal como entendería la persona medianamente versada en la materia, la estructura de anticuerpo cualquier anticuerpo está definida en última instancia por la diana a la cual se une. En el presente caso, la estructura del anticuerpo referido o del TCR reclamado está definida por la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 35 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 (*i.e.* secuencia) particular funcionan de

acuerdo con un formato “llave y cerradura” para asociarse a un epítipo peptídico determinado. En el presente caso, el péptido reclamado FPDNQRPAL 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:



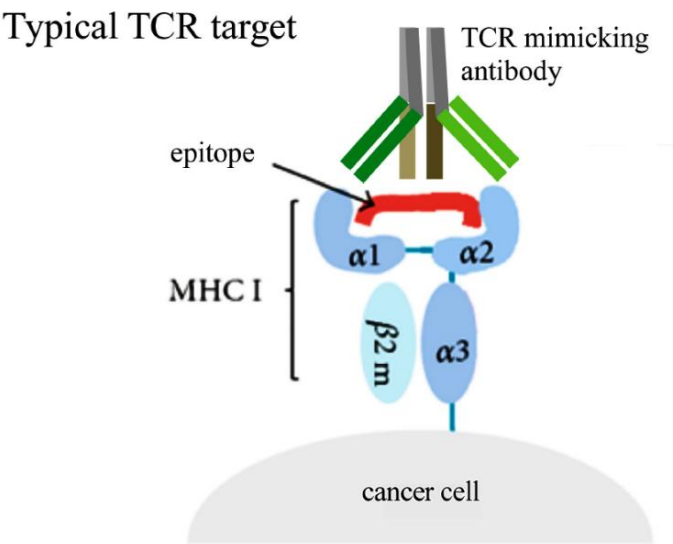
Las macromoléculas que tienen epítipos conformacionales discontinuos entran en contacto con varias CDRs de un anticuerpo o TCR, con residuos diferentes del epítipo uniéndose a varios residuos del sitio de unión del anticuerpo. Sin embargo, un péptido lineal corto se une a una región específica pequeña dentro del sitio de unión del anticuerpo. Así, el epítipo 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: 35) 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 15 y 16 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: 35.

Ahora bien, con respecto al TCR reclamado en la Reivindicación 16, 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 epítipo 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 epítomos. En el caso de la definición de un epítomo corto no pueden ocurrir dichas uniones simultáneas. La página 14 de dicho texto además explica que un TCR reconoce un epítomo 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:

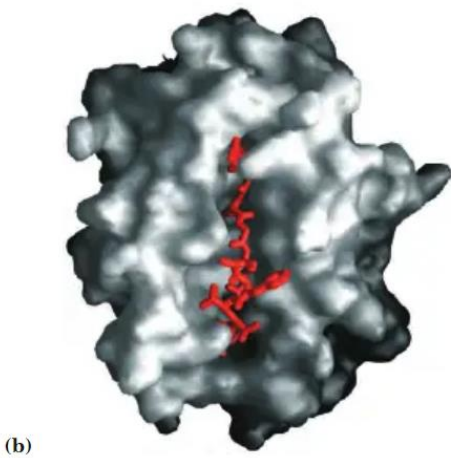
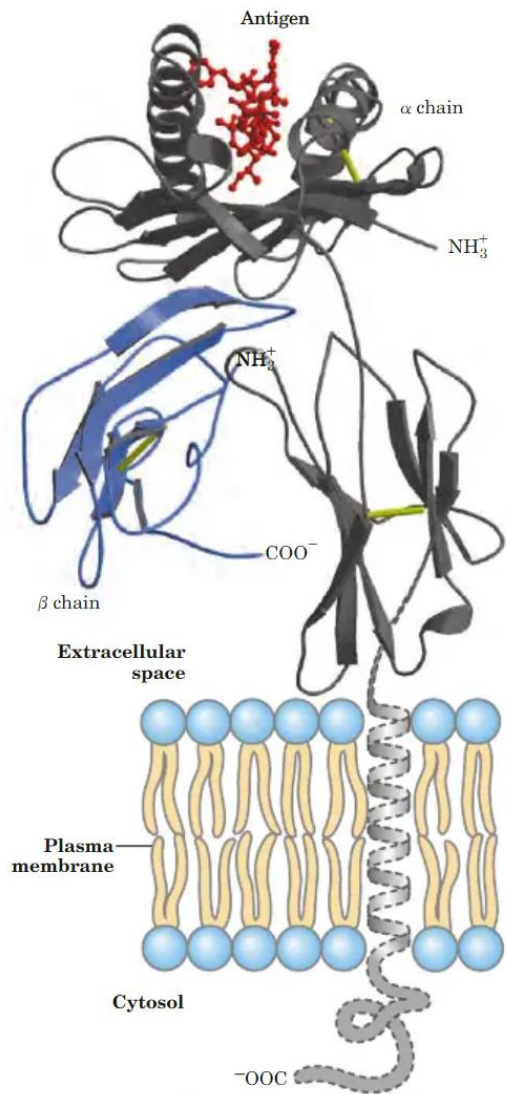


FIGURE 5-22 Structure of a human class I MHC protein. (a) This model is derived in part from the known structure of the extracellular portion of the protein (PDB ID 1DDH). The α chain of MHC is shown in gray; the small β chain is blue; the disulfide bonds are yellow. A bound ligand, a peptide derived 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: 35 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 151 a 154, 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 122 a 129 y 156 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).

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

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

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 15 y 16.

4. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de novedad a la luz de la patente US7641905 (D3).

Particularmente, el Despacho compara las características técnicas del péptido divulgado en D3 y el reivindicado en la presente solicitud, y concluye que la Tabla V de D3 incluye el péptido FPDNQRPAL de nueve aminoácidos que es derivado de la SEQ ID NO: 54 (Tabla V - 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 483), el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud. Por lo tanto, el Despacho concluye que la materia de la Reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D3 menciona que, el péptido tiene la capacidad ser presentado por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítipo de células CTL y se refiere a composiciones de vacuna que comprenden epítopos de células T como los allí mencionados. Asimismo, la Reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de novedad.

b- En respuesta a la supuesta falta de novedad de la materia reclamada, en primer lugar, me permito llamar la atención del Despacho sobre lo establecido por el Tribunal Andino de Justicia (TAJ), el cual ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención². En otras palabras, de manera similar al Artículo 83 de la Convención

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

Europea de Patentes (EPC), el TAJ establece que una divulgación en un documento del estado de la técnica sólo destruye la novedad si la enseñanza que contiene es reproducible, lo que también se conoce como una divulgación habilitante. En el presente caso y como se explica a continuación, el documento D3 no es una divulgación habilitante y no divulga la existencia de un péptido, y mucho menos de un péptido recombinante o sintético tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, como se reclama en la Reivindicación 1. Lo mismo se aplica al resto de la materia reivindicada, por ejemplo, el ácido nucleico, el vector de expresión, la línea celular de linfocitos T activados, el anticuerpo, la composición, el kit y los métodos reivindicados.

Al respecto, vale la pena señalar que las figuras de D3 muestran secuencias y alineamientos, así como perfiles de hidropatía y características estructurales de las proteínas “determinadas por análisis de secuencias basados en algoritmos computacionales”, pero no divulga datos experimentales de algún péptido. Véanse las leyendas de las figuras en la columna derecha de la página 4 de D3.

Los Ejemplos de D3 comienzan en la columna 77. El Ejemplo 12 describe el uso de “*Búsquedas y Algoritmos Computacionales para la Identificación de Supermotivos y/o Epítomos que presentan Motivos*” (Mi traducción). Si bien algunos ejemplos hacen referencia al aislamiento de ADNc que codifica proteínas, la mayoría de los Ejemplos son actualmente proféticos, y no ofrecen información experimental alguna. Al respecto, vale la pena resaltar que D3 es una solicitud de patente estadounidense radicada por un solicitante estadounidense. Por lo tanto, se puede asumir que el solicitante de D3, o su representante, ha seguido las disposiciones de la práctica estadounidense. En este sentido, me permito anexar el documento “*Notice 86 FR 35074*” (Anexo 4), que corresponde a la última notificación de la Oficina de Patentes Estadounidense (USPTO, por sus siglas en inglés) referida a los ejemplos proféticos. En esta notificación, la USPTO le recuerda al solicitante que los ejemplos con datos experimentales deben ser descritos en tiempo pasado, mientras que los ejemplos proféticos deben describirse en tiempo presente o futuro.

Para ilustrar esta forma de redacción, me permito citar algunos pasajes de los Ejemplos de D3. En el párrafo [0577], Ejemplo 6 indica lo siguiente: “*para expresar un gen recombinante de la FIG. 2 en células procariotas, secuencias de ADNc de longitud completa o parcial son clonados en cualquiera de una variedad de vectores de expresión conocidos en el campo técnico*”. El párrafo [0579] hace referencia a “*sistemas de traducción in vitro tales como el*

TnT™ Coupled Reticulolysate System (Promega, Corp., Madison, Wis.) para sintetizar una proteína de la invención” (Mi traducción y mi énfasis).

El párrafo [0597] en el Ejemplo 7 indica: “constructos pSRa adicionales son preparados... Por ejemplo, la secuencia FLAG™ 5' gat tac aag gat gac gas gat aag 3' (SEQ ID NO: 188) es agregada al cebador de clonación en el extremo 3' del ORF”. Posteriormente, el párrafo [0598] señala que “Altos títulos del virus que conllevan a niveles altos de expresión de la diana de la invención son obtenidos en sistemas de entrega viral tales como vectores adenovirales y vectores de amplicones de herpes” (Mi traducción y mi énfasis).

El párrafo [0626] señala que “Ensayos de unión como los descritos arriba pueden ser utilizados para analizar los supermotivos HLA y/o los péptidos que portan motivos HLA” (Mi traducción y mi énfasis).

El párrafo [0677] en el Ejemplo 14 indica: “Los análogos de los epítomos que portan supermotivos HLA-A3 son generados utilizando estrategias similares a las empleadas en la analogía de péptidos portadores de supermotivos HLA-A2. Por ejemplo, los péptidos que se unen a 3 de las 5 moléculas supertipo A3 son diseñadas en los residuos primarios de anclaje para que tengan un residuo preferido (...) en la posición 2”. El párrafo subsiguiente [0679] señala que: “De manera similar a los péptidos que portan motivos A2 y A3, los péptidos que se unen a 3 o más alelos supertipo B7 pueden ser mejorados. ... Los péptidos portadores de supermotivos B7 son, por ejemplo, diseñados...” (Mi traducción y mi énfasis).

El párrafo [0694] del Ejemplo 15 señala: “Así, los péptidos que se presentan como candidatos también pueden ser ensayados para su capacidad de unión a DR3. Sin embargo, en vista de la especificidad de unión del motivo DR3, los péptidos que se unen a DR3 también pueden ser considerados como candidatos para su inclusión en una formulación de vacuna” (Mi traducción y mi énfasis).

El párrafo [0707] en el Ejemplo 18 indica: “Las células efectoras asiladas de ratones transgénicos que son inmunizados con epítomos peptídicos, por ejemplo, epítomos portadores de supermotivos HLA-A2...”. Posteriormente, el párrafo [0708] señala: “En adición a los ratones transgénicos HLA-A*0201/Kb, varios otros modelos de ratón transgénicos incluyen ratones con All humano, los cuales también pueden utilizarse para evaluar epítomos A3...” (Mi traducción y mi énfasis).

En vista de lo anterior, ninguno de los Ejemplos de D3 fue realizado.

Adicionalmente, ninguno de los Ejemplos de dicho documento proporciona información adicional alguna sobre las secuencias que fueron obtenidas con los algoritmos computacionales.

El Ejemplo 1 hace referencia al aislamiento de ADNc, y el Ejemplo 2 menciona la clonación, pero no proporciona detalle alguno. El Ejemplo 3 es un ejemplo profético de mapeo cromosómico, el Ejemplo 4 se refiere al análisis de la expresión de los genes de las proteínas mostradas en la Fig. 2 de D3 y el Ejemplo 5, después de comenzar con una parte profética, indica que se identificaron diversas variantes de transcripción. Los genes se encuentran listados en una tabla en el salto de columna de la columna 92 a la columna 93. Los Ejemplos 6 y 7 están dirigidos a la expresión recombinante de los genes. El Ejemplo 8 describe los perfiles de hidrofilia, hidropatía, flexibilidad promedio y giro beta que se muestran en las Fig. 5 a 9 de D3. Los Ejemplos 9 y 10 son ejemplos proféticos sobre la generación de anticuerpos. El Ejemplo 11 es un ejemplo profético sobre la unión a HLA. El Ejemplo 13 es un ejemplo profético sobre evaluación de inmunogenicidad. El Ejemplo 14 es un ejemplo profético que proporciona sugerencias sobre cómo generar análogos. El Ejemplo 15 es un ejemplo profético sobre la identificación de epítomos de unión y el Ejemplo 16 es una sugerencia profética muy breve sobre la evaluación de inmunogenicidad. Los Ejemplos 17, 18 y 19 son otros ejemplos proféticos sobre la evaluación de la cobertura poblacional de los epítomos, el reconocimiento de CTL y el uso de péptidos en un modelo de ratón. Los Ejemplos 20 a 23 son ejemplos proféticos sobre los respectivos epítomos proféticos. Los siguientes Ejemplos 24 a 31 son ejemplos proféticos sobre el uso de las secuencias de proteínas identificadas para las vacunas. El Ejemplo 32 es un ejemplo profético sobre la identificación de péptidos mediante la recolección de muestras reales, específicamente líneas celulares. Los Ejemplos 33 a 43 son ejemplos proféticos sobre el uso de las secuencias de proteínas identificadas y las posibles evaluaciones posteriores, incluidos los ensayos clínicos.

Con base en lo anterior, es claro que la afirmación del Despacho en cuanto a que D3 divulga “*epítomos peptídicos de proteínas que tienen la capacidad de ser presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I*” (véase página 5 del Oficio No. 9035) se basa ciegamente **en las especulaciones de D3.**

Por lo tanto, D3 no ofrece indicación alguna de que el péptido FPDNQRPAL haya llegado a existir, ni mucho menos divulga dicho péptido en forma sintética o recombinante. Es más, dado que el péptido FPDNQRPAL no se asila de alguna muestra en D3, dicho documento no

ofrece sugerencia o divulgación alguna de que dicho péptido se pueda o no encontrar en la superficie de células sanas.

Por lo tanto, la divulgación de D3 no es más que especulación, y no puede ser considerada como una divulgación habilitante. En este orden de ideas, D3 no puede ser considerado como un documento válido de arte previo para evaluar la materia reclamada y, en consecuencia, la novedad del péptido de la Reivindicación 1, y de todas las modalidades derivadas de dicho péptido que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, debe ser reconocida.

5. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 3 a 11 carecen de nivel inventivo a la luz de D3 y la patente WO2017/009400 (D4).

El Despacho considera a D4 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 3, ya que divulga un péptido que se selecciona de una secuencia que comprende las SEQ ID NO: 1 a 549 que es parte de una proteína de fusión entre los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante (li) asociada al antígeno HLA-DR.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 3 y la proteína de fusión del documento D4 consiste en que, la proteína de fusión de la solicitud comprende el péptido SEQ ID NO: 35. Además, el Despacho considera que el efecto asociado a dicha diferencia es permitir la expresión en células presentadoras del antígeno del péptido SEQ ID NO: 35.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar la proteína de fusión conocida en el documento D4 para expresar un péptido específico en una célula presentadora de antígeno?”.

Sin embargo, D3 ya divulgaba epítomos peptídicos de proteínas que tienen la capacidad ser presentados por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítomo de células CTL, cuya estructura se divulga en las tablas V a XVIII; particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL, ya había sido divulgado en D3, el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidenció en el Alineamiento No. 1.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un péptido epítomo de células CTL capaz de ser presentado por el MHC clase I como el de

D3, en una proteína de fusión como la de D3, para así llegar al objeto de la Reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona: el ácido nucleico que codifica el péptido; el vector de expresión que comprende el ácido nucleico; la célula huésped preferiblemente, una célula presentadora del antígeno que comprende el vector o el ácido nucleico; la composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico; el vector o la célula huésped y portadores o excipientes y; un método para producir el péptido que comprende cultivar la célula huésped y aislar el péptido a partir de la célula o del medio de cultivo. Las Reivindicaciones dependientes 4 a 6 y 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la Reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De otra parte, D4 es considerado como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 7, ya que divulga un método *in vitro* para producir linfocitos T activos que comprende: Contactar *in vitro* una célula T con una célula presentadora del antígeno cargada con un complejo de un péptido antigénico y el MHC Clase I o II expresado sobre la superficie de la célula, por un periodo de tiempo suficiente para activar dicha célula T de una manera específica para el antígeno y obtener el linfocito T citotóxico activo producido por el método. D4, además, refiere pruebas de inmunogenicidad *in vitro* para 23 tipos diferentes de péptidos en donde demuestra que solo 18 de estos son inmunogénicos para al menos 1/3 de los donantes de células T lo que corresponde a una tasa de reconocimiento e inmunogenicidad de alrededor del 80%.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 7 y el método de D4 consiste en que, el péptido empleado para la activación de los linfocitos T consiste en la SEQ ID NO: 35. Además, el Despacho considera que el efecto asociado a dicha diferencia es que la secuencia funciona como un epítipo de células T y genera menos de un 20% de linfocitos T activos específicos para el antígeno.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el método conocido en el documento D4 para generar linfocitos T activos contra un péptido específico?”.

Sin embargo, D3 ya divulgaba epítopos peptídicos de proteínas que tienen la capacidad ser presentados por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítipo de células CTL, cuya estructura se divulga en las tablas V a

XVIII; particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL, el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido epítipo de células T capaz de ser presentado por el MHC clase I como el de D3, en el método de D4, para así llegar al objeto de la Reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona: el linfocito T activo (CTL) obtenido por el método; una composición farmacéutica que comprende el linfocito T activo y un portador farmacéuticamente aceptable y un kit que comprende un recipiente que contiene la composición farmacéutica en solución o liofilizada y un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o reconstituyente. Las Reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la Reivindicación 7, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Asimismo, el Despacho considera a D4 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 11, ya que 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) en donde el archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 1 a 519.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 11 y el método del documento D4 consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en la SEQ ID NO: 35. Además, el Despacho considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a un método para producir una vacuna que comprenda dicha secuencia ya que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para dicha vacuna personalizada a base de péptidos o células. Aunado a lo anterior, tampoco existe evidencia que permita establecer que, cualquier formulación resultante de este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el método conocido en el documento D3 para obtener un método alternativo?”.

Sin embargo, D3 ya divulgaba métodos para producir vacunas anticáncer que comprenden una proteína o epítipo peptídico o un vector recombinante capaz de expresar estos inmunógenos preferentemente, un motivo biológico seleccionado de las tablas V a XVIII y; particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL, el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido epítipo de células CTL capaz de ser presentado por el MHC clase I como el de D3, para fabricar una vacuna de acuerdo con el método de D4 y, llegaría así al objeto de la Reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona 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 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.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar en primer lugar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud se encuentra dirigida a un péptido sintético o recombinante, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, y en donde dicho péptido consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito nuevamente realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad

de la SIC (en adelante, Guía de la SIC). En particular, la Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”*”³ (Subrayado añadido).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

El Despacho cita los documentos D3 y D4 para determinar si la presente invención tiene nivel inventivo. Al respecto, vale la pena reiterar que la diferencia entre la materia reclamada en la Reivindicación 1 y la divulgación de D3 yace en la provisión de un péptido real, esto es, un péptido identificado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas. D3 no divulga tal péptido, solamente proporciona una sugerencia con respecto a porciones predichas de secuencias de proteínas.

El hecho de que cierta porción de una secuencia de una proteína sea incluida en una de las 376 tablas (T00001 a T00376) de D3 no es de ayuda para la persona medianamente versada en la materia. De hecho, solamente la Tabla V de D3 contiene 100 entradas.

Por su parte, D4 divulga péptidos presentados en la superficie celular de células cancerosas, así como métodos para identificar dichos péptidos. Tal como reconoce el Despacho, D4 no divulga el péptido FPDNQRPAL. Así las cosas, D4 puede ser considerado como el arte previo más cercano a la materia reclamada, tal como indicó el Despacho para las nuevas Reivindicaciones 4 y 10 (antiguas Reivindicaciones 3 y 7, respectivamente).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

Teniendo en cuenta el nuevo alcance de las reivindicaciones, me permito resaltar que la diferencia entre D1 y la presente invención radica en las características técnicas del péptido reclamado, esto es, que el péptido: (i) consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35; (ii) tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

histocompatibilidad (MHC) de clase I; y (iii) es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

Tal como señaló el Solicitante en su respuesta al primer examen de fondo, el efecto técnico del péptido FPDNQRPAL se puede observar en la Tabla 19, la cual muestra que dicho péptido está sobrepresentado en células de cáncer de seno, cáncer colorectal, cáncer de vesícula biliar, melanoma, cáncer de vesícula biliar (GBC, por sus siglas en inglés), melanoma, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de páncreas (PACA, por sus siglas en inglés), cáncer de vejiga urinaria y cáncer de endometrio uterino (UEC, por sus siglas en inglés). El péptido muestra además una fuerte unión al MHC, como puede concluirse de los resultados de la Tabla 16 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, la Tabla 11B muestra que el péptido es capaz de activar linfocitos T cuando se une al MHC. Estos dos últimos hallazgos confirman que la identificación del péptido en las células cancerosas no es un artefacto, y la activación de los linfocitos T muestra que el péptido no se encuentra en las células sanas.

En este orden de ideas, se puede concluir que el péptido de SEQ ID NO: 35 es presentado significativamente en las células de varios tipos de cáncer, pero no se encuentra en la superficie de células sanas. El péptido es capaz de ser reconocido por linfocitos T, los cuales hacen parte de la respuesta celular inmune, más específicamente los linfocitos T citotóxicos que portan un receptor de linfocitos T (TCR) que es capaz de unirse a un complejo que incluye el péptido antigénico unido a la molécula del MHC. Una vez ocurre el reconocimiento, el linfocito T es activado y puede destruir una célula que presente el péptido antigénico, que en este caso corresponde al péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

Teniendo en cuenta lo anterior, el problema a resolver puede plantearse como la provisión de un péptido diferente que se presente selectivamente en diferentes tipos de cáncer, pero no en tejido sano, y que sea capaz de activar linfocitos T. Como explico más adelante, esto significa que el péptido es apto para uso en el diagnóstico e inmunoterapia del cáncer.

La solución propuesta por la presente solicitud corresponde al péptido FPDNQRPAL. Esta solución solamente sería obvia para una persona medianamente versada en la materia si

existiera alguna indicación en el arte previo que la llevara de manera obvia e inequívoca a la identificación de este péptido, y además a determinar que el mismo es apropiado para aplicaciones en medicina en el contexto del cáncer.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”⁴ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

D4 divulga un gran número de otros péptidos que podrían ser utilizados, pero no proporciona una guía o sugerencia alguna a la persona medianamente versada en la materia para la búsqueda de otros péptidos, ni mucho menos ofrece enseñanza o sugerencia alguna que le permita a dicha persona obtener de forma obvia y evidente el péptido reclamado en la Reivindicación 1. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia que partiera de las enseñanzas de D4 no podría llegar a la solución propuesta por la presente invención de manera obvia. De hecho, ni siquiera partiendo del conocimiento general del campo técnico podría dicha persona obtener el péptido reclamado.

Para ilustrar los conocimientos básicos de la persona medianamente versada en la materia, me permito referirme a los Anexos 1 y 2 del presente memorial, los cuales corresponden a textos comúnmente utilizados en el ámbito universitario, y que por lo tanto reflejan los conocimientos del campo técnico que tendría la persona medianamente versada en la materia antes de la fecha de prioridad.

En particular, el Anexo 1 explica en la sección 34.4, al final del extracto en la página 995, que la inmunidad celular evolucionó para lidiar con patógenos intracelulares. Los mismos

⁴ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 133-134.

mecanismos que permiten reconocer células cancerosas. En particular, el texto indica que *“Casi todas las células de vertebrados exhiben en sus superficies una muestra de los péptidos derivados de la digestión de proteínas en su citoplasma”* (Página 995 - Mi traducción). Como se indica en la oración en el salto de página, 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 proteasomas, se ilustran en la Figura 34.25 en la página 996, y son explicados en el segundo párrafo de la misma página. Péptidos foráneos presentados en la superficie celular, así como péptidos de proteínas que se expresan únicamente en células cancerosas, son reconocidos por linfocitos T como antígenos no propios (véase tercer párrafo de la página 996). La célula respectiva es posteriormente eliminada. Para esto, la página 2 del extracto explica la unión de péptidos presentados por moléculas del MHC.

La unión y presentación de un péptido por moléculas del MHC se ilustra en la Figura 34.27 en la página 997 del Anexo 1.

Una explicación más detallada se encuentra en el Anexo 2. En los párrafos entre las páginas 140 y 141 de dicho anexo, se explica que los linfocitos T se unen a *“secuencias cortas continuas de aminoácidos. Estas secuencias generalmente están encubiertas dentro de la estructura nativa de la proteína y por lo tanto no pueden ser reconocidas directamente por los receptores de linfocitos T a menos que la proteína sea desdoblada y procesada en fragmentos peptídicos”* (Mi traducción, mi subrayado). El siguiente párrafo explica que *“los péptidos que estimulan los linfocitos T son reconocidos solamente cuando se unen a una molécula de 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 del Anexo 2 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 generación y selección de péptidos presentados en la superficie celular de cualquier célula es, en consecuencia, un mecanismo complejo.

Adicional a lo anterior, 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: 35 sólo en la superficie de las células cancerosas permite al sistema inmune 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 inmune nunca ha estado expuesto previamente. En este caso, el péptido es altamente inmunogénico.

Por otro lado, si un péptido que es presentado en una célula altamente cancerosa es un péptido que también es presentado en células de tejido sano, la restricción de MHC en el desarrollo

de células T del organismo respectivo conduce a 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 auto-tolerancia del sistema inmune. Como se explica en la página 1004 del Anexo 1, los precursores de los linfocitos T se someten a una selección positiva y negativa en el timo, a la que no sobrevive aproximadamente el 98% de los precursores. Los linfocitos T que portan TCRs específicos para péptidos no presentados en células sanas pueden madurar, mientras que los linfocitos T que portan TCRs para péptidos propios son eliminados por eliminación clonal o por un proceso denominado anergia, a menos que el linfocito T sea un linfocito “ignorante”. Por lo tanto, no se da una respuesta inmune contra antígenos propios.

En consecuencia, el péptido de la Reivindicación 1 es adecuado para el diagnóstico y tratamiento del cáncer, y la existencia de dicho péptido en las células cancerosas, adecuado para las aplicaciones médicas mencionadas, no podría haber sido prevista por la persona medianamente versada en la materia a partir de la divulgación de D4.

Dificultades técnicas asociadas a la identificación de péptidos asociados a tumores

En este punto me permito resaltar que, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, uno de los indicios de la existencia de nivel inventivo corresponde al hecho de haber superado dificultades técnicas reales.⁵ En el presente caso, el Solicitante tuvo que diseñar una metodología que le permitiera superar las dificultades inherentes a las técnicas para la identificación de péptidos asociados a cáncer.

Al respecto, es importante resaltar que la identificación de péptidos sobrerepresentados en tejidos cancerosos que sean adecuados para terapias contra el cáncer no se deriva de simple experimentación de rutina. En particular, no es posible basarse únicamente en péptidos predichos para la identificación de péptidos apropiados para el desarrollo de terapias anticáncer. Por el contrario, dichos péptidos deben ser identificados en tejidos cancerosos y se debe confirmar que dichos péptidos están ausentes en tejidos normales. Las muestras de tejido canceroso y de tejidos sanos deben ser recolectadas, preparadas y evaluadas, lo cual en su conjunto no corresponde simplemente a experimentación de rutina.

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

⁵ Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 10.4.

adaptaciones individuales y la validación de los resultados obtenidos. Dichas fuentes de error incluyen contaminaciones y degradación durante el paso de inmunoprecipitación, la transferencia o “arrastre” de contaminantes en las columnas de cromatografía, la “truncación” de péptidos durante su manipulación, la proteólisis durante la incubación debido a la presencia de proteasas contaminantes o la fragmentación durante análisis de espectrometría de masas.

Si bien los métodos utilizados durante la identificación son generalmente conocidos, los ajustes específicos, combinaciones y su aplicación individual con respecto a todos y cada uno de los péptidos sobrepresentados incluidos en la presente solicitud va mucho más allá de lo que una persona medianamente versada en la materia consideraría experimentación de rutina. Asimismo, la mera observación de que la presente solicitud comprende un “gran” número de péptidos identificados no demuestra que estos fueron obtenidos por experimentación de rutina. Por el contrario, esto muestra que hubo un esfuerzo significativo por parte del Solicitante para contribuir al avance del conocimiento en el campo técnico.

Específicamente, se requiere una intervención humana significativa para obtener resultados razonables debido a las diversas dificultades inherentes al sistema. Si la identificación de péptidos se realizara de forma automática o, al menos, basada en procedimientos de rutina, las dificultades - mencionadas a continuación - no sería eliminadas, y los resultados obtenidos carecerían de sentido:

- a) El número de posibles ligandos HLA es virtualmente ilimitado. Específicamente, Existen aproximadamente 60 millones de péptidos teóricos de clase I codificados por el proteoma con una longitud entre 8 y 12 aminoácidos. Esto aumenta dramáticamente la probabilidad de obtener falsos positivos, y requiere de cuidado adicional a la hora de catalogar cada péptido potencial. Para identificar péptidos para terapias contra el cáncer, los péptidos potenciales no pueden ser reducidos a aquellos con una “tasa de descubrimiento falso” (en inglés, *false discovery rate*) que sea baja, dado que esto limitaría la sensibilidad a la hora de identificar péptidos útiles. Adicionalmente, mientras que en otras aplicaciones la mejor coincidencia en el espectro de péptidos es usualmente correcta cuando se identifica un péptido, esto puede no ser cierto en el caso de la inmunopeptidómica, en donde el vasto espacio de búsqueda genera en más ambigüedades. Por lo tanto, el análisis de los datos obtenidos debe ser realizado de una manera más minuciosa que en otros campos, y requiere siempre de atención cuidadosa por parte de los investigadores.

- b) El péptido evaluado puede no ser un verdadero ligando HLA, dado que puede ocurrir fragmentación en la fuente (en inglés, *in-source fragmentation*). Por ejemplo, la ionización por electropulverización utilizada en la espectrometría de masas aplicada puede generar iones que pueden ser seleccionados para la adquisición de espectros MS/MS que pueden ser confundidos con ligandos HLA. Particularmente, los fragmentos C-terminales de la fuente pueden ser falsamente identificados como ligandos HLA. Eliminar dichos péptidos del análisis requiere de atención cuidadosa.
- c) Debido a la alta sensibilidad necesaria para la inmunopeptidómica, fuentes de remanentes específicas del sistema y la aplicación deben ser identificadas, y protocolos de remoción deben ser diseñados, de forma tal que se pueda evitar la contaminación de los resultados de medición de muestras previas, que pueden fácilmente producir resultados falsos. Esto es algo que ocurre particularmente en el presente campo técnico, y la identificación e implementación de dichos protocolos depende de muchos factores, por lo cual no pueden ser considerados como procedimientos de rutina.
- d) Los péptidos que no están asociados a la presentación antigénica pueden encontrarse debido a la escisión proteolítica por proteasas y peptidasas endógenas. Estas enzimas se originan de las muestras analizadas. Enfoques para la detección de dichos contaminantes emplean un análisis estadístico de la cobertura de la proteína como métrica para excluir proteínas problemáticas. Esto requiere de un análisis detallado de sets de datos de gran volumen y, en consecuencia, se necesita de atención cuidadosa por parte de los investigadores, lo cual va más allá de cualquier experimentación de rutina.

Todos estos aspectos deben ser considerados en conjunto para identificar péptidos presentados por un tipo determinado de células. Como resultado, incluso la identificación de un solo péptido como ligando HLA no puede ser considerada como un procedimiento rutinario.

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 señalé 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 tamizaje 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, si bien la identificación de los ligandos HLA podría restringirse a los resultados más fiables con base en los datos experimentales obtenidos, ya que cualquier ligando HLA identificado podría ser útil, para comparar si un determinado péptido se presenta o no en el tejido sano, no se puede omitir dato alguno. 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 hace que este aspecto de la identificación sea aún más complicado.

D3 como documento complementario

Como mencioné anteriormente, D3 no divulga péptido alguno, solamente proporciona sugerencias sobre en qué posiciones de ciertas proteínas hay una porción que podría ser portadora de un motivo para un epítipo candidato a CTL (véase la redacción del Ejemplo 12 en la columna 103 de D3). Partiendo de esta especulación, no es evidente por qué la persona medianamente versada en la materia debería seguir considerando las listas de “candidatos” de D3. De hecho, e incluso si dicha persona consultara D3, dicho documento no le proporcionaría alguna enseñanza o sugerencia que le permitiera seleccionar de forma obvia e inequívoca la secuencia “candidata” FPDNQRPAL entre las miles de entradas en las tablas de D3.

Incluso si la persona medianamente versada en la materia se basara en un análisis en retrospectiva y seleccionara la secuencia FPDNQRPAL, dicha persona seguiría sin saber si existe un péptido con esta secuencia, si dicho péptido se presenta en la superficie celular de algún tejido, y de ser el caso, en qué tipo de tejido se presenta. Como expliqué anteriormente, la persona medianamente versada en la materia tendría que analizar todo el ligandoma del MHC en la superficie de las células, lo que no se ve facilitado por el conocimiento de una secuencia candidata concreta.

Así, las cosas, y en vista de los argumentos presentados anteriormente, considero que la existencia del péptido de SEQ ID NO: 35 en las células cancerosas, adecuado para su uso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, no podría haber sido prevista por la persona medianamente versada en la materia a partir del arte previo citado por el Despacho. Las técnicas proporcionadas en D4 y los péptidos divulgados en D3 no podrían haber conducido a la persona medianamente versada en la materia al péptido definido en la Reivindicación 1, ni mucho menos a las modalidades reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 4, 10 y 25 (antiguas Reivindicaciones 3, 7 y 11, respectivamente). Por lo tanto, considero que tanto el

péptido reclamado como las diferentes modalidades asociadas al mismo que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tienen nivel inventivo.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, 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;
- Anexo 1 - Berg, *et al*;
- Anexo 2 - Janeway's Immunobiology (2012);
- Anexo 3 - Janeway's Immunobiology (2022);
- Anexo 4 - Notice 86 FR 35074;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por concepto de 20 reivindicaciones adicionales;
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional.