

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

Señores
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LAMC2 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/051952

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de enero de 2018.

PRIORIDADES: DE 10 2017 101 671.6 27 de enero de 2017
US 62/451,255 27 de enero de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada bajo el número NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener biomarcadores asociados a cáncer, particularmente a cáncer de ovario con vista a mejorar el diagnóstico, valoración de pronóstico y predicción de éxito terapéutico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un péptido sintético o recombinante derivado de la proteína LAMC2, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, y consiste en la SEQ ID NO: 157; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 10 no presenta sustento en la descripción que permita reclamar una línea celular de linfocitos T que expresa un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante, que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a productos que no han sido explorados en la solicitud.
- La reivindicación 11 no presenta sustento en la descripción que permita reclamar un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos que no han sido explorados en la solicitud.
- La reivindicación 13 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, se reclama un anticuerpo recombinante en términos de que este *"(...) reconoce específicamente un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157 cuando está en un complejo con una molécula MHC (...)"*, lo cual abarca un sinnúmero de anticuerpos que no han sido explorados ni contemplados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer el péptido de SEQ ID NO: 157. Aunado a lo anterior, el anticuerpo no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera, o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a dicha molécula de unión y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas generadas en la presente solicitud de acuerdo con los soportado en la descripción.
- La reivindicación 14 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, reclama un receptor de linfocito T (TCR) recombinante en términos de que este *"(...) es reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157"*, lo cual abarca un sinnúmero de TCRs que no han sido explorados ni contemplados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de ser reactivo con un ligando HLA de SEQ ID NO: 157. Aunado a lo anterior, el TCR no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. Se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a dicha molécula de unión y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas generadas en la presente solicitud de acuerdo con los soportado en la descripción.

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

- Las reivindicaciones 15 a 19 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo: (i) una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157; (ii) un anticuerpo recombinante que reconoce específicamente un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157, o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157 cuando está unido a una molécula de MHC; y (iii) un receptor de linfocito T (TCR) recombinante que reacciona con un ligando HLA, en donde dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157; sin embargo, la solicitud no ha explorado líneas de células T, modificadas genéticamente o transducidas que expresen receptores recombinantes que reconozcan la secuencia señalada, así como, anticuerpos recombinantes o TCRs recombinantes y, por lo tanto, tampoco se han explorado composiciones que los comprendan. Se recuerda al solicitante que una línea celular debe estar caracterizada bajo un número de depósito o a través de sus modificaciones bioquímicas, es decir, refiriendo las secuencias de las moléculas recombinantes que la identifican, así como, las moléculas de unión (anticuerpos/TCRs) deben estar definidas en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, por lo que, se sugiere eliminar las reivindicaciones que se refieran a composiciones que comprendan líneas celulares y moléculas de unión que no han sido exploradas en la solicitud.
- Las reivindicaciones 20 y 21 no presentan sustento en la descripción que permitan reclamar un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto que comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de células T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T están marcados con una sonda o con un radionucleótido, y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T a las células de la muestra de tejido del sujeto, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, en células de la muestra de tejido del sujeto. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos que no han sido explorados en la solicitud.
- Las reivindicaciones 22 a 24 no son claras porque no definen un kit en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit comprende “a) una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 5, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 6, o la línea celular de linfocitos T humanos activados de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en solución o en forma liofilizada; y b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada”, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que

Página 3 de 18



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2021/0007235 del 31 de mayo de 2021) no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de las siguientes invenciones: (1) una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157; (2) un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157, el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157 cuando está en un complejo con una molécula de MHC, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional del mismo.; (3) un receptor de linfocitos T soluble que reacciona con un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157; (4) un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157, en donde el método comprende poner en contacto células cancerosas con la línea celular humana de linfocitos T como se define en la Reivindicación 9 o 10; (5) una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 10, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 13 y el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 14; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable; (6) un kit caracterizado porque comprende: a) una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 5, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 6, o la línea celular de linfocitos T humanos activados de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en solución o en forma liofilizada; y b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.; (7) un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, en donde el método comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de células T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T están marcados con una sonda o con un radionucleótido, y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T a las células de la muestra de tejido del sujeto, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, en células de la muestra de tejido del sujeto; y (8) un método *in vitro* para producir una composición farmacéutica contra el cáncer personalizada para un individuo específico, en donde la composición farmacéutica contra el cáncer es una vacuna o una composición terapéutica basada en



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

un compuesto y/o una composición terapéutica celular, en donde dicho producto farmacéutico contra el cáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de enero de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO/2015/018805	"Novel immunotherapy against several tumors, such as lung cancer, including NSCLC"	12 de febrero de 2015
D2	WO/2015/063302	"Personalized immunotherapy against several neuronal and brain tumors"	7 de mayo de 2015

D1¹ divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para su uso en métodos inmunoterapéuticos para el tratamiento del cáncer (Resumen).

D2² divulga secuencias peptídicas y sus variantes derivadas de moléculas HLA de clase I y clase II de células tumorales humanas que pueden usarse en composiciones de vacunas para provocar respuestas inmunitarias antitumorales (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 10 (NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) refiere a: *"Una línea de células T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157"*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una línea de células T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA	Una célula T citotóxica (CTL) o célula T auxiliar (célula Th) humana autóloga o alogénica (Pág. 113, Reiv. 28).
dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157	transfectada de forma recombinante con un receptor de células T (Pág. 113, Reiv. 28). El TCR se une específicamente a péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a

¹<https://patents.google.com/patent/wo2015018805a1/en?q=wo2015018805>

²<https://patents.google.com/patent/WO2015063302A2/en?q=WO2015063302>



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

	84 y 92 (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2).
--	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga una célula T citotóxica (CTL) o célula T auxiliar (célula Th) humana autóloga o alogénica, transfectada de forma recombinante con un receptor de células T (TCR), en donde dicho TCR se une específicamente a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 76 a SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 92 (Pág. 111, Reiv. 1 - Pág. 113, Reiv. 28).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y la línea de células hospedadoras recombinantes divulgada de D1 consiste en que la línea de células T que expresa un TCR se une específicamente a un ligando HLA, en donde dicho ligando es el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157.

No se evidencia en la descripción alguna prueba técnica relacionada con la generación de una línea de células T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la célula T citotóxica (CTL) o célula T auxiliar (célula Th) humana autóloga o alogénica transfectada de forma recombinante con un TCR conocida en D1 con el fin de obtener una célula T que exprese un TCR alternativa?

Sin embargo, el mismo D1 ya sugería péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f), los cuales tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II (Pág. 5, Párr. 1). Además, estos se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 5, Párr. 3), y pueden hacer parte de una proteína de fusión, en particular fusionada a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena no variable asociada al antígeno HLA-DR (Ii), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas (Pág. 5, Párr. 4). En realizaciones particulares se indica que el péptido o variante puede ser modificado aún más para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente. Los métodos para conseguir esa optimización de una secuencia peptídica son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la introducción de enlaces peptídicos inversos o enlaces no peptídicos. En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica. Esta estrategia implica la síntesis de seudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH₃ (Pág. 56, Párr. 4 a 6).

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

Por otro lado, D1 divulga un método *in vitro* para producir un TCR o TCRs o un fragmento de este que es específico para un péptido caracterizado por una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 76 a SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 92, que comprende la clonación de dominios variables de un linfocito T citotóxico activado (CTL) o una célula T auxiliar (célula Th) y, expresar dicho TCR en un huésped y/o sistema de expresión adecuado (Pág. 112, Reiv. 19). En realizaciones particulares se menciona una célula T citotóxica (CTL) o célula T auxiliar (célula Th) humana autóloga o alogénica, transfectada de forma recombinante con un receptor de células T (TCR), en donde dicho TCR se une específicamente a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 76 a SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 92 (Pág. 111, Reiv. 1 - Pág. 113, Reiv. 28).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y las metodologías *in vitro* para producir un TCR o un fragmento funcional de este que es específico para un ligando HLA de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma anómala un polipéptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos según la invención, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) según la invención (Pág. 7, Párr. 2).

Por otro lado, D1 divulga los ácidos nucleicos que codifican un péptido inmunogénico o una variante del mismo de acuerdo con la invención; el vector de expresión que expresa dichos ácidos nucleicos; un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico que comprende cultivar una célula huésped, y aislar el péptido o una variante del mismo de la célula huésped o su medio de cultivo; y un kit que comprende: (a) un recipiente que contiene una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en solución o en forma liofilizada; (b) opcionalmente un segundo recipiente que contiene un diluyente o una solución reconstituyente para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para (i) uso de la solución o (ii) reconstitución y / o uso de la formulación liofilizada. El kit puede comprender además uno o más de (iii) un tampón, (iv) un diluyente, (v) un filtro, (vi) una aguja o (v) una jeringa. El recipiente es preferiblemente una botella, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; y puede ser un contenedor multiuso (Pág. 67, Párr. 2 a 5).

Las reivindicaciones 11, 12, 15 a 19, 22 a 24 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 13 (NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) refiere a: *“Un anticuerpo recombinante, soluble o unido a la membrana, que reconoce específicamente un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 157 cuando está en un complejo con una molécula MHC, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional del mismo”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos	Anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos (Pág., 42, Párr. 6).	Anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos (Pág. 17, Párr. 4).
Reconoce específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157 cuando está unido a una molécula de MHC.	Anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (Pág., 42, Párr. 6). Los antígenos HLA adecuados son los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2).	Anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (Pág. 17, Párr. 2). Un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende al menos una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 1 a SEQ ID No. 49, SEQ ID No. 71 y SEQ ID No. 74 a 129) (Pág. 17, Párr. 2).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13, ya que divulga un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido HLA, en el que el anticuerpo es preferiblemente un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo quimérico (Pág., 42, Párr. 6).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 13 y el anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA divulgado en D1, consiste en que dicha molécula de unión reconoce específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157 cuando está unido a una molécula de MHC.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no presenta pruebas técnicas de la generación de algún tipo de anticuerpo recombinante soluble o unido a membrana, capaz de reconocer específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157 cuando está unido a una molécula de MHC. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA divulgado en D1 con el fin de obtener un anticuerpo recombinante alternativo?

Sin embargo, las metodologías para producir un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno HLA restringido, ya están divulgadas en D2 que se refiere a un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende al menos una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO; 74 a 129), comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I o II unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II unido con dicho antígeno restringido a HLA (Pág. 17, Párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno HLA restringido del D2 y los antígenos restringidos a HLA adecuados que son los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Es otro aspecto D1 proporciona un receptor de linfocito T recombinante, soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, el ácido nucleico que codifica un TCR recombinante, el vector de expresión capaz de expresar dicho ácido nucleico, la célula huésped que comprende dicho vector de expresión y, el método de producción de dicho TCR recombinante (Pág. 43, Párr. 3 – Pág. 112, Reiv. 19 a 21)

La reivindicación 14 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 20 (NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) refiere a: *“Un método in vitro para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, en donde el método comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de células T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T están marcados con una sonda o con un radionucleótido, y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T a las células de la muestra de tejido del sujeto, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, en células de la muestra de tejido del sujeto”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método <i>in vitro</i> para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto,	Método para diagnosticar cáncer (Pág. 41, Párr. 6 - Pág. 51, Párr. 4).
(a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de células T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T están	Obtener una muestra de tejido de un sujeto que padece cáncer (Pág. 42, Párr. 4 - Pág. 51, Párr. 4). Se emplea un anticuerpo para ensayos de diagnóstico el cual se marca con un



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

marcados con una sonda o con un radionucleótido	radionucleótido o con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes (Pág. 42, Párr. 4 - Pág. 51, Párr. 4).
(b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T a las células de la muestra de tejido del sujeto, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos según la SEQ ID NO: 157, en células de la muestra de tejido del sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de células T reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo a la SEQ ID NO: 157	Detección de ciertos péptidos por medio de anticuerpos (Pág. 41, Párr. 6). Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención (Pág. 42, Párr. 5). Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2).

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20 porque divulga un método para diagnosticar diferentes tipos de cáncer a partir de los péptidos inmunogénicos de la invención que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Pág. 41, Párr. 6 - Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2). Dado que, los péptidos se generaron a partir de células cancerígenas y que se determinó que estos péptidos no están presentes o se encuentran en niveles más bajos en los tejidos normales, estos péptidos pueden usarse para diagnosticar la presencia de un cáncer. Los péptidos se detectan por medio de anticuerpos, espectrometría de masas u otros métodos conocidos en la técnica (Pág. 41, Párr. 6 - Pág. 42, Párr. 1). Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo principal de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención (Pág. 42, Párr. 5). Generalmente, el anticuerpo se marca con un radionucleótido para que el tumor pueda localizarse mediante inmunoescintigrafía o se pueden marcar con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes. Los métodos para la detección de sondas incluyen, entre otros, microscopía de fluorescencia, luz, confocal y electrónica; espectroscopia y formación de imágenes por resonancia magnética; fluoroscopia, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones. Las sondas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína, rodamina, eosina y otros fluoróforos, radioisótopos, oro, gadolinio y otros lantánidos, hierro paramagnético, flúor-18 y otros radionucleidos emisores de positrones (Pág. 51, Párrs. 3 y 4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 20 y el método *in vitro* para diagnosticar cáncer divulgado en D1 consiste en que la molécula de unión se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido que comprende la SEQ ID NO: 157.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157 proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que dicha anterioridad ya divulgaba los péptidos inmunogénicos epítomos de linfocitos T caracterizados por las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 74 y 92, los cuales son útiles para el diagnóstico de diferentes tipos de cáncer (Pág. 111, Reivs. 1 y 2).



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para diagnosticar cáncer conocido en D1 con el fin de obtener un método *in vitro* para diagnosticar cáncer alternativo?

Sin embargo, el mismo D1 ya divulgaba péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f), los cuales tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II (Pág. 5, Párr. 1). Además, estos se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 5, Párr. 3), y pueden hacer parte de una proteína de fusión, en particular fusionada a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena no variable asociada al antígeno HLA-DR (Ii), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas (Pág. 5, Párr. 4). En realizaciones particulares se indica que el péptido o variante puede ser modificado aún más para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente. Los métodos para conseguir esa optimización de una secuencia peptídica son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la introducción de enlaces peptídicos inversos o enlaces no peptídicos. En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica. Esta estrategia implica la síntesis de pseudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH₃ (Pág. 56, Párr. 4 a 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría los péptidos antigénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en el método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 20. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 21 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 25 (NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) refiere a: “Un método *in vitro* para producir una composición farmacéutica contra el cáncer personalizada para un individuo específico, en donde la composición farmacéutica contra el cáncer es una vacuna o una composición terapéutica basada en un compuesto y/o una composición terapéutica celular, en donde dicho producto farmacéutico contra el cáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados, en donde dicho método comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Un método <i>in vitro</i> para producir una composición farmacéutica contra el cáncer personalizada para un individuo específico	Un método para producir una vacuna anticancerígena personalizada para un paciente que comprende (Pág. 222, Reiv. 21).	Vacuna que comprende antígenos restringidos a HLA (Pág. 64, Párr. 2 a 4).



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo específico;	a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual (Pág. 222, Reiv. 21).	Preparada bajo procedimientos estándar empleando los antígenos restringidos a HLA adecuados, tales como los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, - Pág. 64, Párr. 2 a 4 - Pág. 111, Reivs. 1 y 2).
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 tejidos normales, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 157;	b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados para inmunogenicidad y sobrerepresentación en tumores en comparación con el tejido normal correspondiente (Pág. 222, Reiv. 21).	
c. seleccionar un péptido del archivo que coincida con el TUMAP identificado en la muestra del individuo específico para su inclusión en el producto contra el cáncer personalizado, en donde dicho péptido seleccionado del archivo consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 157;	c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente (Pág. 222, Reiv. 21).	
d. fabricar y/o producir el producto farmacéutico contra el cáncer personalizado basado en el péptido seleccionado del archivo seleccionado en el paso (c).	d) fabricar la vacuna personalizada en base al paso c) (Pág. 222, Reiv. 21). El archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID No 1 a SEQ ID No 131 (Pág. 223, Reiv. 27).	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 25, ya que divulga un método para producir una vacuna anticancerígena que comprende: (a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual; (b) comparar los péptidos identificados en (a) con un archivo de péptidos como se describe anteriormente; y (c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente. Por ejemplo, los TUMAP presentados por la muestra tumoral se identifican: (a1) comparando los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra tumoral para identificar las proteínas que se sobreexpresan o expresada de forma aberrante en la muestra tumoral; y (a2) correlacionar los datos de expresión con secuencias de ligandos de MHC unidos a moléculas de MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos de MHC derivados de proteínas sobreexpresadas o expresadas de forma aberrante por el tumor. Preferiblemente, las secuencias de los ligandos del MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas del MHC aisladas de la muestra del tumor y secuenciando los ligandos eluidos. Preferiblemente, la muestra de tumor y el tejido normal se obtienen del mismo paciente (Pág. 133, Párr. 4 – Pág. 134, Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 25, y el método para producir una vacuna anticancerígena personalizada para un paciente divulgado en el documento D2, consiste en el péptido que tiene la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 157.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en razón a que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

obtener una vacuna personalizada a base de péptidos o células; Además, tampoco existe evidencia que permita establecer que cualquier formulación resultante en este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer. Lo anterior, ya que, la divulgación de la solicitud se refiere a péptidos recombinantes o sintéticos que son evaluados en su capacidad de sobreexpresión, sobrerepresentación y su inmunogenicidad *in vitro* para determinar su capacidad de producir líneas celulares de linfocitos T activadas; por lo que, el método para la producción de vacunas reclamado no está relacionado con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir una vacuna personalizada contra el cáncer divulgado en el documento D2, para generar un método para producir una vacuna personalizada contra el cáncer alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a una vacuna (producto farmacéutico) que comprende al menos un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en las SEQ ID NO: 1 a la SEQ ID NO: 92. Dichos péptidos tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II y, se pueden derivar de uno o más TAA específicos (Pág. 64, Párr. 2 a 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía un antígeno restringido a HLA seleccionado de los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 del documento D1, identificando dichas moléculas mediante un proceso como el descrito en el documento D2, para llegar así, al objeto de la reivindicación 25. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 26 a 32 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2015/018805	10 a 32	Nivel inventivo
D2	WO/2015/063302	13 y 14, 25 a 32	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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 6 de julio de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:*

- *la Reivindicación 1 se limita a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 157; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;*
- *en la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 13) se reemplaza el paso (d) “combinar el péptido del paso c) o la célula que lo comprende con un vehículo*



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un estabilizador”, por “fabricar y/o producir el producto farmacéutico contra el cáncer personalizado basado en el péptido seleccionado del archivo seleccionado en el paso (c).”; lo que encuentra soporte en las páginas 163 y 164 del Capítulo Descriptivo (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que se reclama, en primer lugar, un anticuerpo que reconoce específicamente el péptido de SEQ ID NO: 157, cuando está unido a una molécula MHC; y, en segundo lugar, un receptor de linfocito T (TCR) soluble que es reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es el péptido de SEQ ID NO: 157, cuando está unido en complejo con una molécula de MHC, los cuales son productos que no se encuentran relacionados con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud, asociado a la caracterización de las propiedades inmunogénicas de la secuencia peptídica caracterizada por la SEQ ID NO: 157. Aunado a lo anterior, esta Oficina, se permite reiterarle al solicitante, que en particular el reclamar moléculas de unión del tipo anticuerpos o TCRs, de manera tan general, abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la presente invención, y resultan especulativas frente a su capacidad de reconocer y ser reactivas con un ligando HLA particular. Además, se le recuerda al solicitante que de acuerdo con los lineamientos de esta Oficina, es indispensable definir un anticuerpo o un TCR en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, es decir indicando en el caso de un anticuerpo, la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada (VH) y de la cadena ligera (VL), o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la VH y la VL. En el caso de un TCR, este se debe definir adecuadamente en términos de la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) que caracteriza la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. Por consiguiente, las objeciones por Art. 30 D486 se mantienen, de acuerdo con las consideraciones expuestas en detalle en el numeral 4.1 del presente Oficio.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la inclusión de reivindicaciones dirigidas a TCRs y moléculas de anticuerpos en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “*iii) Sumado a lo anterior y únicamente en aras de facilitar el trámite y en vista de que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente escrito se incluyeron reivindicaciones dirigidas a un receptor soluble de células T y a un anticuerpo, me permito respetuosamente señalar que estas encuentran soporte en Capítulo Descriptivo toda vez que este se refiere a los métodos generales conocidos por la persona medianamente versada en la materia sobre la generación de TCRs solubles específicos para una determinada diana, particularmente este soporte se encuentra en las páginas 155 y 165. De forma similar los métodos de obtención de anticuerpos se mencionan en la página 145 del Capítulo Descriptivo*”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar reiterar que, el objeto reclamado en las reivindicaciones 10, 13 a 19 modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022), no presenta suficiencia en la memoria descriptiva. En este sentido, se le aclara al solicitante que el objeto principal de la presente solicitud es el desarrollo de un péptido recombinante o sintético derivado del gen LAMC2 que consiste en la SEQ ID NO: 157, para el cual únicamente se reportan datos relacionados con el perfil de expresión de dicho péptido en un grupo de tumores con respecto a un grupo de tejidos normales (Ejemplo 2, Tabla 10) y, ensayos de estabilidad de los complejos péptido-MHC de clase I (Ejemplo 6, Tabla 18). En contraste, el generar los productos y procesos

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

mencionados en el numeral 4.2 del presente Oficio, representan modalidades secundarias de la presente solicitud, que resultan en invenciones especulativas carentes de características técnicas esenciales estructurales/funcionales y de pruebas técnicas que demuestren su reactividad con un ligando HLA en particular. Aunado a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que dichas invenciones de producto y proceso resultan en otro concepto inventivo, enfocado a resolver otros problemas técnicos diferentes al planteado en la presente invención. Vale subrayar, que esta Oficina no consideró pertinente efectuar una afectación por unidad de invención (Art. 25 D486), debido a que, la memoria descriptiva no divulga la materia reclamada de una manera suficientemente completa y, en consecuencia, no le permite a la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente ejecutar o reproducir la materia reclamada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al reconocimiento de la novedad y e nivel inventivo de la presente invención, en donde manifestó que *“Agradezco la opinión favorable del Despacho en cuanto al reconocimiento de la novedad y nivel inventivo de la presente invención en vista de la inexistencia de documentos anteriores que afecten los requisitos de patentabilidad”*.

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 10 a 32 modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007235 el 22 de noviembre de 2022), que incluye la combinación de las enseñanzas de los documentos D1/D2 y D2/D1, tal y como se muestra en detalle en el numeral 6.2 del presente Oficio. En este sentido, el documento D1 menciona péptidos inmunoterapéuticos recombinantes o sintéticos para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Pág. 1, Párr. 1 – Pág. 40, Párr. 8) los cuales permiten la producción de receptores de linfocitos T (TCRs) solubles reactivos con un complejo formado entre péptidos HLA y el MHC de clase I. Aunado a lo anterior, dicho arte previo divulga las metodologías básicas para que cualquier persona versada en la materia pueda producir linfocitos citotóxicos T (CTL) activados o células T cooperadoras (Th), que comprende poner en contacto linfocitos T *in vitro* con un antígeno cargado con moléculas MHC de clase I o II humanas durante un período de tiempo suficiente para activar dichos linfocitos T, siendo dicho antígeno un péptido inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 112, Reivs. 15 y 17). Además, se divulga un CTL o Th, producidos por el método descrito anteriormente, en el que dicha célula CTL o Th reconoce una célula que expresa de forma aberrante un péptido inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 112, Reiv. 18). Por otro lado, D1 divulga un gran número de péptidos HLA sintéticos, epítopes para linfocitos T, sobreexpresados en tumores cancerígenos en comparación con tejidos normales, los cuales demostraron, a diferencia, del péptido reivindicado, su inmunogenicidad *in vitro* al estimular reiteradamente linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC), cargadas con complejos péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28 (Pág. 71 a 73 – Tabla 5). Además, los péptidos sintéticos (epítopes para linfocitos T) caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 47, 73 y 81, fueron capaces de unirse eficientemente al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), con un rendimiento de intercambio peptídico $\geq 75\%$ (++++), y estabilizar dichas moléculas receptoras de péptidos, previniendo la disociación de los complejos con MHC (Pág. 74 a 77 – Ejemplo 6, Tabla 6). A manera de ejemplo, D1 menciona los péptidos HLA sintéticos (epítopes para linfocitos T), inmunogénicos para el tratamiento y diagnóstico del cáncer, caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 37, 42, 56 y 60, los cuales demostraron una inmunogenicidad *in vitro* significativa para péptidos de HLA clase I, 100% (++++ (Pág. 71 a 74 – Ejemplo 4, Tabla 5).



Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

Con relación a D2, este divulga un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (Pág. 17, Párr. 2); un método para producir un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende al menos una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 74 a 129), comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I o II unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II unido con dicho antígeno restringido a HLA (Pág. 17, Párr. 3); y un método para producir una vacuna anticancerígena que comprende: (a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual; (b) comparar los péptidos identificados en (a) con un archivo de péptidos como se describe anteriormente; y (c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente (Pág. 133, Párr. 4 – Pág. 134, Párr. 2).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 20160 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007235

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007235		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/051952		26 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 27 de enero de 2017				Prioridad X			Presentación		
Solicitante IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 32
Palabras clave utilizadas	IMMUNOGENIC PEPTIDES, LAMININ C2, LAMC2, EAMKRLSYI.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, C07K 14/705, C07K 14/47, C07K 7/06, C07K 7/08

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)						
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	CO NC2018/0000252	12/01/2018	-	-	A	
	CO NC2019/0013483	12/01/2018	-	-		
	CO NC2019/0013484	12/01/2018	-	-		
	CO NC2019/0013485	12/01/2018	-	-		
	CO NC2019/0013486	12/01/2018	-	-		
ISA	WO03014151	20/02/2003	-	-	A	
EPO	WO2005017102	24/02/2005	-	-		
PatentLens	US 2007/0083334	11/04/2007	SEQ ID 906,275	-	A	
	US 2014/0010861	08/01/2014	SEQ ID 51,125	-		
Patbase	US2013274124	17/10/2013	-	-	A	
	US2003224993	04/12/2003	-	-		
	WO02086443	31/10/2002	-	-		
		WO2015063302	07/05/2015	13 y 14, 25 a 32	Pág. 17, Párr. 2 a 4 - Pág. 133, Párr. 4 - Pág. 134, Párr. 2 - Pág. 222, Reiv. 21 - Pág. 223, Reiv. 27.	X, Y
		WO/2015/018805	12/02/2015	10 a 32	Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f - Pág. 5, Párr. 3, y 4 - Pág. 6, Párr. 1 a 3, 10 y 11 - Pág. 46, Párr. 2 - Pág. 56, Párr. 4 a 6 - Pág. 112, Rv. 15 y 16 - Pág. 113, Reiv. 29 - Pág. 7, Párr. 2 - Pag. 42, Párr. 6 - Pág. 43, Párr. 3. (Ejemplo 4, Págs. 71 y 72, Pág. 112, Reivs. 15 y 17). (Pág. 56, Líneas 17-20)	X, Y



