

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2021/0007235

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LAMC2 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200125

RESPUESTA AL OFICIO No. 20160,
NOTIFICADO EL 12 DE DICIEMBRE DE 2022
(TERCER 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 22 de noviembre de 2022 junto con la respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 10;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 15 a 17, 25 a 28 y 30, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 17 a 19, 22 y 23;
- se modifica el alcance de las reivindicaciones, de manera tal que ahora la materia reclamada hace referencia a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 o 74;

- 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.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 10 carece de sustento en el Capítulo Descriptivo porque las líneas de células T enumeradas están definidas por un TCR que se une a un péptido de SEQ ID NO: 157, sin embargo, no hay evidencia en el Capítulo Descriptivo de esta línea celular;
- la Reivindicación 11 carece de respaldo en el Capítulo Descriptivo, pues allí no se describe un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 157;
- la Reivindicación 13 no es clara y carece de respaldo en el Capítulo Descriptivo, ya que reclama un anticuerpo recombinante que está definido por su capacidad de unión al péptido de SEQ ID NO: 157 y no por sus características estructurales (es decir, sus 6 CDR, secuencias VH/VL o secuencias de cadena pesada y ligera) y, como tal, abarca un número excesivo de posibles opciones que no se describen en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 14 no es clara y carece de respaldo en el Capítulo Descriptivo, ya que se refiere a un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante, reactivo con un ligando de HLA que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157, y por lo mismo, dicho TCR no se encuentra definido por sus características técnicas esenciales (es decir, la estructura aminoacídica completa de las cadenas alfa/gamma y beta/delta del TCR);
- las Reivindicaciones 15 a 19 carecen de respaldo en el Capítulo Descriptivo, pues éste no proporciona evidencia de la producción de composiciones farmacéuticas que comprendan las líneas de células T, anticuerpos recombinantes o TCR que reconozcan la SEQ ID NO: 157;

- las Reivindicaciones 20 y 21 carecen de respaldo en el Capítulo Descriptivo, ya que el método *in vitro* reclamado para diagnosticar el cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto no se describe en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 22 a 24 no son claras ya que reclaman un kit, pero éste no está definido por sus características esenciales, es decir, una combinación de componentes que forman una unidad funcional dirigida a un solo propósito o efecto técnico. El Despacho además señala que el kit no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual.

ii) El Despacho señala 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, en particular señala que el Capítulo no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de las siguientes invenciones:

- (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, soluble o unido a la membrana, que reconoce específicamente un péptido que consta de la secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 157 o este péptido unido a 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;
- (III) 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
- (IV) Un método *in vitro* para destruir células cancerosas diana, en el que dichas células cancerosas diana presentan un péptido que consta de la secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 157;
- (V) Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en la línea celular de linfocitos T, el anticuerpo recombinante y el receptor de linfocitos T; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable;

- (VI) un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende el péptido o la sal del mismo de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de la Reivindicación 5, la línea de células recombinantes de la Reivindicación 6, la línea celular humana de linfocitos T activados de la Reivindicación 9 o 10; en solución o en forma liofilizada; y una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada;
- (VII) un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra cómo se indica;
- (VIII) 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

iii) Adicionalmente, respecto a los argumentos presentados en respuesta al segundo examen, el Despacho indica que no es posible predecir las secuencias de anticuerpos y TCR basándose exclusivamente en la secuencia del péptido al que se une. De hecho, una persona medianamente versada en la materia necesitaría recurrir a una experimentación adicional indebida para determinar tales estructuras.

Además, el Despacho observa que el objeto reclamado en las Reivindicaciones 10, 13 a 19 modificadas, carecen de suficiencia, puesto 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 y, ensayos de estabilidad de los complejos péptido-MHC de clase I. En contraste, los productos y procesos relacionados resultan en invenciones especulativas no definidas por sus características técnicas esenciales estructurales/funcionales, que además carecen de pruebas técnicas que demuestren su reactividad con un ligando HLA en particular y que resultan en otro concepto inventivo.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito en primer lugar llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, se eliminó la Reivindicación 10, por lo que considero superada cualquier objeción frente a la misma.

Adicionalmente, es importante resaltar que se modificó el alcance de la materia reclamada, de forma tal que ahora las reivindicaciones hacen referencia a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 o 74. La relación que existe entre ambas secuencias y que hace que todas las modalidades reclamadas hagan parte de un único concepto inventivo se basa en que tanto el péptido de SEQ ID NO: 432 como el péptido de SEQ ID NO: 74 se derivan de la misma proteína de origen, esto es, PRAME.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que tanto el péptido de SEQ ID NO: 432 como el péptido de SEQ ID NO: 74 encuentran debido soporte en el Capítulo Descriptivo, en el cual no solamente se definen sus características estructurales (*i.e.* sus secuencias de aminoácidos), sino también sus propiedades funcionales.

Al respecto, cabe señalar que en el primer párrafo de la solicitud presentada, se explica que los péptidos divulgados en la solicitud son epítomos peptídicos de linfocitos T asociados a tumores. Estos péptidos, incluidos los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74, se encontraron en un complejo con HLA en muestras de tumores de ovario humanos (véase página 120 del Capítulo Descriptivo). Asimismo, tal como se indica en la página 121 del Capítulo Descriptivo, los péptidos divulgados en la solicitud son capaces de estimular respuestas de linfocitos T y/o están sobrerepresentados en células de cáncer de ovario primario.

Adicionalmente, cabe resaltar que la Tabla 19 del Capítulo Descriptivo muestra que el péptido de SEQ ID NO: 74 (SQSPSVSQL) está sobrerepresentado además en células de cáncer de útero y endometrio (UEC); y que el péptido de SEQ ID NO: 432 (EEQYIAQF) también está sobrerepresentado en células de cáncer de esófago (OSCAR) y células de cáncer de pulmón microcítico (CPM).

Sumado a lo anterior, vale la pena destacar que los inventores de la presente solicitud aislaron los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74, las contrapartes nativas de los péptidos reclamados, a partir de tejido real, como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud. Cada péptido fue aislado de las muestras como un complejo, es decir, el péptido unido a MHC clase I, también conocido como complejo pMHC (denotado en el Ejemplo como “péptido HLA”, abreviado en otro lugar también como complejo pMHC). El complejo del péptido y el MHC se aísla de la muestra mediante inmunoprecipitación, una técnica que permite aislar el antígeno proteico de una solución utilizando un anticuerpo que se une específicamente a ese antígeno. El anticuerpo era específico para el MHC, más concretamente para el HLA-A*02. La unión del anticuerpo al MHC es específica de la conformación, y sólo capturará complejos MHC

de clase I plegados. Una molécula MHC de clase I (incluida HLA-A*02) depende de la unión a un péptido para plegarse correctamente. Dicho de otro modo, el MHC de clase I libre no es estable sin un péptido unido a él. Como se describe en el Ejemplo 1 de la presente solicitud, los complejos péptido-MHC fueron purificados y posteriormente se liberaron los péptidos respectivos. Esto demuestra efectivamente que tanto el péptido de SEQ ID NO: 432 como el péptido de SEQ ID NO: 74 son presentados en la superficie de las células por moléculas del MHC.

Ahora bien, como señalé en mi respuesta al segundo examen de fondo, la identificación de los péptidos sobrepresentados en las superficies celulares de las células cancerosas, en comparación con las células sanas del tipo de tejido respectivo, es la base para evaluar la activación estimuladora de clones específicos de linfocitos T y para identificar las especificidades de los receptores de linfocitos T. En otras palabras, la sobrepresentación de un péptido en células cancerosas, pero no en células sanas, está directamente relacionada con la inmunogenicidad del mismo.

Para dar mayor claridad sobre el punto anterior, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el libro de Berg, *et al* (Anexo 1), el cual corresponde a uno de los textos de inmunología comúnmente utilizados en el ámbito universitario, y que por lo tanto refleja 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 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.

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.

La presentación de los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 de manera individual exclusivamente 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, pero no en células sanas corresponde a un ligando HLA al que el sistema inmune nunca ha estado expuesto previamente. Esto significa que el péptido es reconocido por la respuesta inmune celular como un elemento no propio, y por lo tanto que el péptido es altamente inmunogénico.

Por otro lado, si un péptido que se presenta en una célula cancerosa es un péptido que también se presenta en células de tejido sano, la restricción del MHC en el desarrollo de linfocitos T del organismo respectivo hace que el péptido sea reconocido como un antígeno propio. En este caso, el péptido no puede ser inmunogénico dentro del organismo respectivo. Esto se debe a lo que se conoce como autotolerancia del sistema 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. A los linfocitos T portadoras de TCR específicos para péptidos que no se presentan en células sanas se les permite madurar, mientras que los linfocitos T portadores de TCR para antígenos propios son eliminados por delección clonal o por un proceso llamado anergia, a menos que el linfocito T respectivo sea un linfocito “ignorante”. Como resultado, no se produce una respuesta inmune contra los antígenos propios. En el presente caso, dado que tanto el péptido de SEQ ID NO: 432 como el péptido de SEQ ID NO: 74 no se presentan en células sanas, se permite que maduren los linfocitos T portadores de TCR específicos para cada uno de dichos péptidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Solicitante considera que no son necesarios resultados adicionales para demostrar la inmunogenicidad de los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74, ni tampoco su potencial para activar linfocitos T o generar productos farmacéuticos contra el cáncer. En este caso, es el Despacho el que debe demostrar por qué no se puede esperar que el péptido sea reconocido por el sistema inmune del organismo.

iii) Con respecto a la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 11), me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que los métodos generales para destruir células cancerosas *in vitro* son ampliamente conocidos en el campo técnico, y su ejecución no plantea dificultad alguna para la persona medianamente

versada en la materia. La única información adicional que necesita la persona medianamente versada en la materia para reproducir el método reclamado se encuentra en el Capítulo Descriptivo, en donde se detalla tanto la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 432 o 74, como los procedimientos necesarios para activar linfocitos T con los TUMAPs allí referidos (véase Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo).

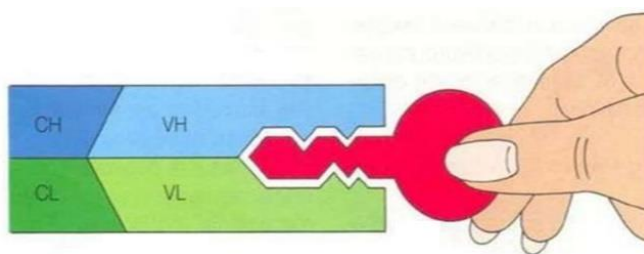
No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista arte previo que afecte 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. De hecho, cabe resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban presentar 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.

Adicionalmente, es importante 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. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el derecho del Solicitante a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos ilustrados en los ejemplos, evitando de este modo cometer una infracción y aprovechando indebidamente el desarrollo realizado por el Solicitante, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que la objeción correspondiente sea retirada.

iii) En cuanto a las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos y TCRs, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto que las moléculas de unión allí reclamadas no abarcan un sinnúmero de posibles opciones, por el contrario, la materia reclamada comprende un número limitado de anticuerpos y TCRs, cuyos sitios de unión (que corresponden a la característica esencial de cualquier molécula de unión) tienen la estructura necesaria para unirse a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 o 74,

y no a otra. Lo anterior se atribuye al principio de “*llave y cerradura*”, que fue explicado en detalle en la respuesta al segundo examen de fondo.

Brevemente, el principio de “*llave y cerradura*” se basa en el hecho de que, a diferencia de los epítomos conformacionales discontinuos que entran en contacto con varias CDRs de un anticuerpo o TCR, los epítomos lineales cortos (tal como los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74) se unen a una región pequeña específica dentro del sitio de unión del anticuerpo/TCR. Así, el epítopo y el sitio de unión de dichas moléculas 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 que se unen a péptidos cortos 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:



Estos anticuerpos y TCRs podrían ser obtenidos por la persona medianamente versada en la materia sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva, ya que las técnicas para obtener anticuerpos a partir de la diana a la que se unen son ampliamente conocidas en el campo técnico, y de hecho son detalladas en la presente solicitud.

En vista de lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho reconsiderar las objeciones correspondientes.

iv) En lo referido a la nueva Reivindicación 22 (antigua Reivindicación 20), cabe resaltar que la materia allí reclamada corresponde a una modalidad particular del concepto inventivo desarrollado por los inventores, esto es, un método para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, el cual involucra la detección de células que presenten el péptido de SEQ ID NO: 432 o 74 en dicha muestra, esto mediante la adición de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o TCR marcado a una muestra de tejido.

Este método de detección *in vitro* de cáncer se basa en técnicas ampliamente conocidas por la persona medianamente versada en la materia, tales como “tinción inmunohistoquímica”.

Al respecto, me permito resaltar que la adición de anticuerpos marcados a muestras de tejido para detectar un determinado epítipo diana, presentada por primera vez por Albert Coons en 1941, es una técnica establecida en el estado del arte. La utilización de un TCR en esta misma técnica no plantea ningún desafío particular para la persona medianamente versada en la materia. Asimismo, cabe resaltar que el Capítulo Descriptivo ofrece explicaciones en las páginas 156, 157 y 169 sobre las aplicaciones diagnósticas de la invención reclamada.

Adicional a lo anterior, me permito destacar que la detección del péptido de SEQ ID NO: 432 o de SEQ ID NO: 74 en la muestra de tejido hace que el método sea novedoso e inventivo, pero no altera el método de manera que se requieran explicaciones adicionales a las ya proporcionadas por la presente solicitud. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que las objeciones correspondientes sean retiradas.

v) Con respecto a las reivindicaciones dirigidas a kits, me permito señalar que la antigua Reivindicación 22 fue dividida en reivindicaciones separadas, en donde cada reivindicación define un principio activo, que está en solución o en forma liofilizada, y un segundo componente, que corresponde a un diluyente o una solución de reconstitución para la formulación liofilizada. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia puede entender de forma clara e inequívoca que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no pretende protección para un “*kit de partes*”, sino para kits que comprenden un solo principio activo, en donde dichos kits están definidos por sus componentes esenciales.

En adición a lo anterior, y en cuanto al soporte de los kits reclamados, me permito señalar que la persona medianamente versada en la materia podría reproducir las diferentes modalidades reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto con base en la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva. De hecho, tanto los kits como las composiciones farmacéuticas allí contenidas que comprenden péptidos, anticuerpos, TCRs, ácidos nucleicos, vectores o células son habituales en la técnica y están disponibles comercialmente. Dichas composiciones pueden formularse y producirse utilizando técnicas establecidas y ampliamente conocidas en la técnica desde hace al menos décadas. En este sentido, no es necesario que la persona medianamente versada en la materia disponga de más información que la que figura en las páginas 129 a y 161 a 163 del Capítulo Descriptivo para reproducir la materia reclamada.

Por todo lo anterior, solicito respetuosamente que las objeciones correspondientes sean retiradas.

vi) En lo referido a la nueva Reivindicación 32 (antigua Reivindicación 25), vale la pena resaltar que la fabricación de una composición farmacéutica personalizada, ya sea una vacuna o un agente terapéutico basado en un compuesto y/o células, es una técnica establecida desde hace décadas. Un producto que contiene péptidos se basa simplemente en el péptido disuelto en un disolvente, normalmente un disolvente acuoso como solución salina. De manera similar, los agentes terapéuticos celulares se basan en células suspendidas en una solución acuosa adecuada. Estas técnicas están tan bien establecidas que tales agentes se fabrican comercialmente desde hace décadas. Lo mismo ocurre con las vacunas.

Además, vale la pena mencionar que la Reivindicación 32 define no sólo un método en donde se produce una composición farmacéutica sino, sobre todo, un método en el que se garantiza que se proporciona una composición farmacéutica específicamente adaptado para un individuo en particular. Así, los literales a) y b) de dicha reivindicación definen pasos que aseguran que el péptido en el que se va a basar el producto farmacéutico, o el péptido que se va a incluir en el producto farmacéutico se presenta efectivamente en las células tumorales del individuo, de modo que la composición farmacéutica será eficaz en este individuo en particular (*i.e.* una composición farmacéutica personalizada). En particular, la etapa (a) de la Reivindicación 32 define la identificación de un péptido presentado por una muestra tumoral de un individuo, lo que permite que la composición farmacéutica se base en el péptido identificado en una muestra del individuo respectivo. El paso (c) es un paso de selección en preparación para el paso subsiguiente de fabricación/producción de la composición farmacéutica en el paso (d). El paso (d) define entonces un paso de fabricación, que puede realizarse utilizando técnicas establecidas. Todos estos pasos se explican en detalle en las páginas 163 a 169 del Capítulo Descriptivo.

En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que las objeciones correspondientes sean retiradas.

vii) Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas y de 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, toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede no sólo comprender clara e inequívocamente 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 necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 10, 13 y 20 a 25 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2015/018805 (D1) y WO2015/063302 (D2).

i) El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 10, ya que, divulga una célula T citotóxica (CTL) humana autóloga o alogénica o una célula T colaboradora (célula Th), transfectada de forma recombinante con TCR, que se une específicamente a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 65, las SEQ ID NO: 76 a 84 y la SEQ ID NO: 92.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 10 y 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. Sin embargo, el Despacho considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no proporciona datos experimentales con respecto a una célula T. línea que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, en el que dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención sería: “¿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, D1 ya se refiere a péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, que se unen a una molécula de MHC clase I o II y que están modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos, por ejemplo: -CH₂-NH , -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-, sus proteínas de fusión, en particular fusionadas a los aminoácidos N-terminales de la cadena no variable asociada con el antígeno HLA-DR (Ii), o fusionada con un anticuerpo, sales del péptido, un anticuerpo que se une específicamente al MHC I o II, un TCR recombinante, ácidos nucleicos que codifican los péptidos y/o moléculas de unión, vectores de expresión, células que comprenden los vectores, un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico y kits.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir los péptidos inmunogénicos de D1, así como, y sus metodologías *in vitro* para producir un TCR o un fragmento funcional de este que es específico para un ligando HLA, para así llegar

de forma obvia y evidente al objeto de la Reivindicaciones 10. Adicionalmente, el Despacho indica que las Reivindicaciones 11, 12, 15 a 19, 22 y 34 también son obvias a la luz de D1, y, por lo tanto, tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

ii) De otra parte, el Despacho afirma que D1 es considerado como el arte más cercano a la invención dirigida en la Reivindicación 13 ya que, divulga un anticuerpo que se une específicamente a una molécula de 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.

De acuerdo con el Despacho la diferencia entre la Reivindicación 13 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que, en que la molécula de unión reconoce específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 157 cuando está unido a una molécula de MHC. Sin embargo, el Despacho considera que 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. Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver esta invención sería: *¿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?*

No obstante, D2 ya describe las metodologías para producir un anticuerpo que se une específicamente a un MHC humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno HLA restringido, por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir un anticuerpo recombinante de D2 y los antígenos restringidos a HLA adecuados divulgados en D1 (es decir, los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92), para así llegar de forma obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 también divulga un TCR recombinante, soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, el ácido nucleico que lo codifica, 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, por lo cual se considera que la Reivindicación 14 también carecen de nivel inventivo.

iii) Asimismo, el Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 20 porque divulga un método para diagnosticar diferentes tipos de cáncer a partir de los péptidos inmunogénicos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 20 y el método divulgado en D1, consiste en que, 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. Sin embargo, 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención sería: *¿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, D1 también divulga péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, que se unen a una molécula de MHC clase I o II y que están modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-, sus proteínas de fusión, en particular fusionadas a los aminoácidos N-terminales de la cadena no variable asociada con el antígeno HLA-DR (II), o fusionada con un anticuerpo, sales del péptido, un anticuerpo que se une específicamente al MHC I o II, un TCR recombinante, ácidos nucleicos que codifican los péptidos y/o moléculas de unión, vectores de expresión, células que comprenden los vectores, un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico y kits.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido inmunogénico y el método *in vitro* para diagnosticar diferentes tipos de cáncer de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 20. Adicionalmente, la Reivindicación dependiente 21 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

iv) Finalmente, el Despacho indica que D2 es considerado como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 25, 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. 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.

El Despacho señala que, la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 25 y el método divulgado en D2, consiste en el péptido que tiene la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 157. Sin embargo, el Despacho señala que no se evidencia un efecto técnico asociado a una vacuna que comprenda dicha secuencia ya que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención sería: *¿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, D1 ya divulga una vacuna que comprende al menos un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en las SEQ ID NO: 1 a 92, y dichos péptidos tienen la capacidad de unirse a una molécula de MHC clase I o II y, se pueden derivar de uno o más TAA específicos. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a emplear un antígeno restringido a HLA seleccionado de las SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 de D1, identificando dichas moléculas mediante un proceso como el descrito en D2, para llegar así de forma obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 25. Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes 26 a 32 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito señalar nuevamente que la Reivindicación 10 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero superada la objeción respectiva.

ii) Con respecto a la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 11), vale la pena señalar que ésta se encuentra dirigida a 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: 432 o 74, en donde el método comprende poner en contacto las células cancerosas con la línea celular de linfocitos T humanos activados como se define en la Reivindicación 9.

La diferencia entre D1 y el método de la Reivindicación 10 corresponde a que las células cancerosas a destruir presentan el péptido consistente en la secuencia de SEQ ID NO: 432 o 74. Además, las células cancerosas se ponen en contacto con una línea celular humana de linfocitos T activados que se obtiene activando linfocitos T con el péptido que consiste en dichas secuencias de aminoácidos.

Para poder activar los linfocitos T, los linfocitos T respectivos necesitan portar un receptor de linfocitos T que pueda unirse al péptido respectivo, en este caso el péptido de SEQ ID NO: 432 o 74. Tal como se conoce en el campo técnico, la unión específica del péptido respectivo al receptor de linfocitos T induce cascadas de señalización intracelular que implican moléculas intracelulares y segundos mensajeros. Una vez activados, los linfocitos T también proliferan.

Aunque el mecanismo subyacente y el resultado de la activación de linfocitos T es el mismo para cualquier linfocito T, cada linfocito T sólo porta TCRs de una única especificidad. Por lo tanto, un linfocito T portador de un TCR específico para el péptido de SEQ ID NO: 432 o para el péptido de SEQ ID NO: 74, respectivamente, no porta ningún receptor de linfocitos T de otra especificidad.

Esto significa que la activación de los linfocitos T mediante cualquiera de los péptidos reclamados requiere la presencia de linfocitos T portadores de TCRs específicos para el péptido de SEQ ID NO: 432 o para el péptido de SEQ ID NO: 74, respectivamente. Estos linfocitos T sólo existen si han sobrevivido a la selección del cuerpo de células de linaje hematopoyético precursoras de los linfocitos T que maduran en linfocitos T en el timo. Tales

linfocitos T sólo existen si han sobrevivido a la selección corporal de células de linaje hematopoyético, precursoras de los linfocitos T que maduran en linfocitos T en el timo.

Como expliqué anteriormente en este memorial, existe una selección positiva y una selección negativa en el timo, a las que la gran mayoría de los precursores no sobreviven. Sólo sobreviven a esta selección los linfocitos T portadores de un receptor de linfocitos T específico para un péptido que no se presenta en las células sanas. Los linfocitos T portadores de un receptor de linfocitos T específico para un péptido presentado en células sanas son eliminados. De este modo, el organismo se asegura de que no se produzca una respuesta inmune contra el tejido sano.

La existencia de linfocitos T portadores de un TCR específico para el péptido de SEQ ID NO: 432 o para el péptido de SEQ ID NO: 74 y que, por tanto, pueden activarse mediante cada uno de estos péptidos depende, por tanto, de dónde se presenten el péptido de SEQ ID NO: 432 o 74 -las contrapartes nativas del péptido de la Reivindicación 1- en las células sanas. Como muestra la presente solicitud, los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 se encuentran en la superficie de ciertas células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas.

El efecto técnico asociado con el método *in vitro* de la Reivindicación 8 es, en pocas palabras, que el método realmente funciona. El efecto técnico asociado con la línea celular de la Reivindicación 9 es, por tanto, que puede obtenerse realmente una línea celular de linfocitos T humanos activados que reconoce una célula que muestra el péptido de SEQ ID NO: 432 o 74, respectivamente. El método de la Reivindicación 10 depende de la existencia de tal línea celular de linfocitos T humanos activados, y por lo tanto también del mismo efecto técnico.

En este punto, vale la pena reiterar que los inventores de la presente solicitud aislaron los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 a partir de tejido real, como se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud. Tanto el péptido de SEQ ID NO: 432 como el péptido de SEQ ID NO: 74 fueron identificados entre los péptidos unidos al MHC. Esto demuestra efectivamente que los péptidos reclamados son presentados en la superficie de las células por moléculas del MHC.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero que el problema técnico a resolver puede formularse como la provisión de un método adicional y una línea celular adicional de linfocitos T humanos activados, respectivamente.

La solución no es obvia

El hecho de que los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 se encuentren exclusivamente en la superficie de ciertas células cancerosas no podría haber sido previsto por una persona medianamente versada en la materia, como se explica a continuación. Por lo tanto, no había ninguna razón para que dicha persona supusiera que los linfocitos T que reconocen el péptido ya sea de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 74 pudieran encontrarse en un ser humano. Esto significa que la persona medianamente versada en la materia no podría ni habría contemplado proporcionar un método adicional y una línea celular adicional de linfocitos T humanos activados como se define en las Reivindicaciones 8 a 10 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Como señalé anteriormente, de acuerdo con lo divulgado en el Anexo 1, los péptidos unidos y presentados por el MHC en la superficie celular se generan mediante un mecanismo de degradación. Esto es explicado en mayor detalle en el libro “*Janeway’s Immunobiology*”, el cual me permito anexar al presente escrito como Anexo 2.

Particularmente, el Anexo 2 explica en el segundo párrafo de la sección 4-12 de la página 141 que las moléculas MHC de clase I tienen una hendidura de unión a péptidos o ranura de unión a péptidos.

Adicionalmente, y de manera similar a lo señalado en el Anexo 1, la página 202 del Anexo 2 ofrece explicaciones sobre la formación de los péptidos presentados en la superficie de las células. 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 documento 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, se

indica que “*La mayoría de péptidos... no se unen a las moléculas de MHC en esa célula y son rápidamente eliminados del retículo endoplasmático*” (Mi traducción). En este orden de ideas, es claro que la generación y selección de péptidos presentados en la superficie celular de cualquier célula es un mecanismo complejo.

En vista de lo anterior, no se puede predecir qué péptidos entrarán, y mucho menos qué péptidos madurarán y sobrevivirán a este complejo mecanismo. Así, 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.

Por lo tanto, no se puede saber de antemano si un péptido determinado se presenta o no en la superficie de las células sanas de un individuo. Dado que el perfil genético entre los individuos de una especie no es drásticamente diferente, sólo se puede concluir que un péptido es adecuado para un método *in vitro* de producción de linfocitos T activados, una vez que esto se ha establecido para un individuo. Esto puede hacerse comprobando si los linfocitos de una muestra de sangre responden al péptido, o determinando que el péptido no se presenta en la superficie de las células sanas de un individuo.

Además, es extremadamente improbable que no exista ningún linfocito T en un organismo, o incluso en una muestra de sangre, que sea portadora de un TCR capaz de unirse a un antígeno peptídico específico, siempre que dicho antígeno no se presente en un tejido sano. Para dar soporte a esta afirmación, me permito dirigir la atención del Despacho sobre la página 998 del Anexo 1, en donde se explica que la arquitectura genética de los TCR se asemeja a la de las inmunoglobulinas. Las combinaciones de segmentos del gen J y segmentos del gen V, por ejemplo, conducen a la formación de la región variable. Como resultado de las combinaciones de este repertorio de genes pueden surgir al menos 10^{12} especificidades diferentes. De forma similar a lo que ocurre con los anticuerpos, la combinación de reordenación de segmentos génicos y empalme de ARN conduce a una diversidad que garantiza la cobertura de cualquier epítipo antigénico potencial.

En vista de todo lo anterior, considero que las Reivindicaciones 8 a 11 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tienen nivel inventivo. Adicionalmente, y por las mismas razones, considero que las Reivindicaciones 14 a 17 también tienen nivel inventivo.

iii) En cuanto a las nuevas Reivindicaciones 12 y 13 (antiguas Reivindicaciones 13 y 14), dirigidas a un anticuerpo recombinante y a un TCR soluble,

respectivamente, el Despacho indica que D1 proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano que forma un complejo con un antígeno restringido por HLA. Esto es técnicamente incorrecto. D1 divulga anticuerpos que se unen específicamente a péptidos, así como anticuerpos que se unen específicamente a péptidos cuando estos se encuentran unidos a una molécula MHC.

Ahora bien, el Despacho considera que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 hace que el objeto de las Reivindicaciones 12 y 13 sea evidente. Sin embargo, el Despacho no explica por qué la combinación de D1 y D2, que no divulgan un péptido de SEQ ID NO: 432 o 74, podría motivar a la persona medianamente versada en la materia a generar un anticuerpo o TCR dirigido contra un péptido de SEQ ID NO: 432 o 74 o contra un péptido de SEQ ID NO: 432 o 74 en un complejo con MHC. Esto es de especial relevancia al considerar que la persona medianamente versada en la materia, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, no conocería la existencia de los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74.

Por lo tanto, la materia reclamada en las Reivindicaciones 12 y 13 implica nivel inventivo por las mismas razones explicadas anteriormente.

iv) Con respecto a las nuevas Reivindicaciones 14 a 21 y 24 a 31 (antiguas Reivindicaciones 15 a 19 y 22 a 24), vale la pena señalar que, aunque D1 también divulga composiciones y kits farmacéuticos, dichos productos comprenden péptidos completamente diferentes a los que se reclaman en la presente solicitud.

Así las cosas, es importante resaltar que, previo a que la persona medianamente versada en la materia pueda contemplar la posibilidad de generar una composición farmacéutica o un kit, es necesario establecer que los posibles principios activos son eficaces en un contexto médico. Como se ha explicado anteriormente, la presentación de los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 sólo en determinadas células cancerosas, pero no en tejido sano, no podría haberse previsto. El hallazgo por parte del Solicitante de que cada uno de los péptidos reclamados se presenta selectivamente en células cancerosas permitió determinar que los péptidos reclamados, y por tanto también los anticuerpos, TCRs, células, ácidos nucleicos, que reconocen, expresan, etc. cada péptido, son adecuados en el contexto médico.

Por lo tanto, el objeto de las Reivindicaciones 14 a 21 y 24 a 31 implica nivel inventivo por las mismas razones explicadas anteriormente.

v) En lo referido a la nueva Reivindicación 22 (antigua Reivindicación 20), vale la pena resaltar que ésta hace referencia a un método en el que se añade un anticuerpo aislado, fragmento del mismo o TCR marcado a una muestra de tejido, en donde dicho anticuerpo, fragmento de anticuerpo o TCR reconoce específicamente el péptido de SEQ ID NO: 432 o el péptido de SEQ ID NO: 74. Este método permite detectar la presentación de los péptidos reclamados en la muestra de tejido de un individuo, permitiendo así diagnosticar el cáncer.

Ahora bien, D1 divulga la detección de péptidos completamente diferentes a los reclamados en la presente solicitud. La persona medianamente versada en la materia no podría determinar *a priori* si los cánceres que contienen células que presentan un péptido divulgado en D1 también presentan cualquier otro péptido, ya sea un péptido divulgado en D1 o no divulgado en D1; esto solo sería posible mediante experimentación exhaustiva. Del mismo modo, incluso con el conocimiento de los datos de la presente solicitud, la persona medianamente versada en la materia no podría determinar si un cáncer que contiene células que presentan un péptido divulgado en D1 también presenta el péptido de SEQ ID NO: 432 o el péptido de SEQ ID NO: 74.

La afirmación del Despacho de que no habría pruebas de que la inclusión específica del péptido anteriormente reclamado proporcione algún efecto técnico diferente del que ya proporciona el objeto de D1 carece de relevancia para determinar la existencia de nivel inventivo. Es más, de acuerdo con el enfoque de problema-solución, no es necesario demostrar un efecto técnico desconocido hasta el momento; solamente si existe un efecto técnico asociado a la diferencia con el arte previo más cercano. Así, y partiendo del problema técnico a resolver, se debe evaluar si la solución al problema, no el problema o el efecto técnico, es evidente o no.

En este orden de ideas, la formulación del problema técnico que sugiere el Despacho (*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*) es inadecuada e inadmisibile. Modificar un método conocido no puede hacerse sin implicar un análisis en retrospectiva. El problema a resolver no debe incluir una indicación de la solución; por el contrario, éste debe redactarse como la provisión de un método adicional para diagnosticar el cáncer en una muestra que comprenda células de un sujeto.

Aunque D1 divulga péptidos inmunogénicos, el hecho de que todos estos péptidos sean inmunogénicos solamente se pudo establecer luego de realizar experimentación adicional

exhaustiva. No se puede predecir si podrían existir otros péptidos que sean inmunogénicos, como se ha explicado anteriormente. De este modo, el hecho de que los péptidos reclamados en la presente solicitud (i) existan y (ii) sean inmunogénicos no podría haberlo esperado la persona medianamente versada en la materia.

En este punto, vale la pena resaltar que la persona medianamente versada en la materia puede encontrar en el estado de la técnica diferentes metodologías para la generación de anticuerpos a partir de la diana a la cual se deben unir. Un ejemplo de estas metodologías se encuentra en el artículo de Dao y colaboradores, el cual me permito anexar al presente memorial como Anexo 3. En el estudio planteado en dicho anexo, los autores generaron un mAb humano de longitud completa que se une a un epítipo peptídico cuando forma complejo con el MHC de forma **específica para el péptido**. En particular, en tercer párrafo de la página 3 del Anexo 3 se indica que “... los péptidos casi idénticos no fueron sustitutos adecuados del epítipo ESK1 y... la unión únicamente a los epítipos HLA-A0201 en la superficie celular no fue suficiente” (Mi traducción).

Ahora bien, el Despacho indica que D1 es un documento relevante para evaluar el nivel inventivo del método reclamado en la Reivindicación 22; sin embargo, las modificaciones, las proteínas de fusión, los enlaces no peptídicos y la síntesis en fase sólida descritas en dicho documento solamente pueden realizarse una vez que se conoce el péptido. En este orden de ideas, y teniendo en cuenta que en el estado de la técnica no se conocían los péptidos reclamados, las divulgaciones de D1 son irrelevantes a la hora de evaluar el nivel inventivo de la materia reclamada, especialmente de un método de diagnóstico de cáncer en una muestra. La conclusión de que la persona medianamente versada en la materia incluiría los péptidos antigénicos útiles en el diagnóstico y tratamiento de diferentes tipos de cáncer en el método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un individuo de D1, no conduce al objeto de la Reivindicación 22 de la presente solicitud. Así las cosas, D1 solamente podría conducir a la persona medianamente versada en la materia a la divulgación al final de la página 41 del dicho documento, es decir, un método de diagnóstico que se basa en un péptido divulgado en D1.

vi) Finalmente, en lo que respecta a la nueva Reivindicación 32 (antigua Reivindicación 25), me permito señalar que el efecto técnico del método allí reclamado es que se puede fabricar una composición farmacéutica anticáncer personalizada eficaz que contenga el péptido de SEQ ID NO: 432 o el péptido de SEQ ID NO: 74.

Como lo demuestra la presentación de los péptidos de SEQ ID NO: 432 y 74 exclusivamente en ciertos tipos de cáncer, pero no en tejidos sanos, cada uno de los péptidos reclamados se pueden utilizar para producir un producto farmacéutico que sea eficaz contra el cáncer.

D2, que se ha tomado como el arte previo más cercano, no ofrece enseñanza o sugerencia alguna que permita predecir si péptidos diferentes a los que allí se divulgan se presentan en células sanas y/o en células cancerosas. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a generar una composición farmacéutica anticáncer personalizada a partir de un péptido de SEQ ID NO: 432 o 74. Así, el efecto técnico se basa, una vez más, en la presentación de cada péptido exclusivamente en células cancerosas.

Ahora bien, con respecto a la afirmación “[no] existe evidencia que permita establecer que cualquier formulación resultante en este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer”, me permito señalar que ésta carece de fundamento. En el método reivindicado, específicamente en el paso (b), se indica que se emplea un archivo de péptidos que han sido preseleccionados para inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales. En consecuencia, los péptidos del archivo son eficaces como agentes terapéuticos contra el cáncer. Asimismo, en el paso (c) se evalúa si el péptido identificado como presentado por una muestra tumoral del individuo es un péptido que se encuentra en el archivo de péptidos. Si este es el caso, el péptido debe ser inmunogénico y/o estar sobrerepresentado en los tumores en comparación con los tejidos normales. Además, el péptido ya debe haber sido identificado como un péptido asociado a un tumor.

Como se ha explicado anteriormente, si un péptido sólo se presenta en células cancerosas, pero no en células sanas, se trata de un péptido de unión al MHC al que el sistema inmune nunca ha estado expuesto previamente. Por tanto, el péptido es inmunogénico.

En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que la objeción correspondiente sea retirada, ya que no había ninguna razón para que la persona medianamente versada en la materia contemplara la existencia del péptido de SEQ ID NO: 432 o de SEQ ID NO: 74, y su respectiva presentación en células cancerosas, pero no en células sanas. Por lo tanto, considero que el método de la Reivindicación 32 implica nivel inventivo.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario solicito se realice un examen adicional, para lo cual anexo el recibo de pago correspondiente. De otro modo, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la

Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1 - Berg, *et al*;
- Anexo 2 - *Janeway's Immunobiology*;
- Anexo 3 - Dao, *et al*;
- Pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Pago por 7 reivindicaciones adicionales;
- Pago por examen adicional.