

Señora
Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2022/0015025**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: “**ANTICUERPOS ANTI-CD38 Y COMBINACIONES CON ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y ANTI-CD28**”
Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **650** notificado electrónicamente el 19 de enero de 2023 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En dicho respecto, se informa que el título se ha modificado para recitar: “*PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICA QUE COMPRENDEN UN PRIMER SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNE A CD38 HUMANO, UN SEGUNDO SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO Y UN TERCER SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO*”, el cual refleja la materia divulgada en las reivindicaciones modificadas junto con este memorial.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y seis (36) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 3, 9 y 10.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 a fin de:
 - eliminar los términos “una o más” y “al menos”;
 - recitar “*L₁, L₂, L₃ y L₄ son conectores aminoacídicos que tienen independientemente 0 o al menos 1 aminoácido de longitud*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 33 con el propósito de reclamar “*Un kit de polinucleótidos que comprende cuatro polinucleótidos para producir una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno*”.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, por ejemplo, en los párrafos [0188]-[0191], [0225] y [0236], así como en las reivindicaciones originales 9 y 10.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. **Claridad**

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas. En particular:

- El examinador alega que la reivindicación 1 no es clara porque no recita secuencias específicas para los 3 sitios de unión. En respuesta a ello, el solicitante manifiesta que la nueva reivindicación 1 es suficientemente clara porque contiene todas las características necesarias para describir las proteínas de unión trispecíficas y/o trivalentes recitadas y distinguirlas de cualquier proteína de unión anterior. Por ejemplo, la reivindicación modificada recita la estructura completa de las proteínas de unión, incluida la disposición de todos los dominios variables y constantes y cómo interactúan entre sí, así como los conjuntos completos de secuencias CDR que median en la unión específica a CD38 (por ejemplo, CD38 humana y/o de mono cinomolgo). La descripción describe que la estructura reivindicada proporciona una plataforma para proteínas de unión trispecíficas y/o trivalentes que se unen a CD38; véanse, por ejemplo, los párrafos [0006], [0167]-[0185] de la descripción, y los Ejemplos 4-15.

Adicionalmente, aunque se reconoce que cada jurisdicción tiene la autonomía respectiva para decidir en temas de Propiedad Industrial, es de resaltar que reivindicaciones similares han sido concedidas en la solicitud equivalente de EE.UU (Patente No. US 11,186,649) y reivindicaciones dirigidas a proteínas de unión monoespecíficas que comprenden uno de los conjuntos CDR recitados en la reivindicación 1 ya han sido concedidas en Colombia en la solicitud parental.

- El examinador considera que las reivindicaciones 9-12 no son claras debido a que se recitan conectores que tienen 0 aminoácidos de longitud. En dicho respecto, se informa que los elementos de las reivindicaciones 9 y 10 han sido incorporados en la reivindicación 1, y las reivindicaciones 9 y 10 han sido eliminadas. De este modo, las nuevas reivindicaciones 8 y 9 (anteriores reivindicaciones 11 y 12) son coherentes con la nueva reivindicación 1 de la que dependen.
- El examinador señala que la reivindicación 33 no es clara ni está adecuadamente soportada en la descripción porque no se recita la finalidad/efecto del kit. Ante ello, se informa que la nueva reivindicación 30 (anterior reivindicación 33) ha sido modificada para especificar que el kit comprende cuatro polinucleótidos y sirve para producir una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígenos. Por lo tanto, la nueva reivindicación define el kit por sus características técnicas esenciales (es decir, cuatro polinucleótidos) y refleja cómo los componentes están dirigidos a un único propósito/efecto técnico. De este modo, la nueva reivindicación es clara y está suficientemente fundamentada.

- El examinador indica que las reivindicaciones 1 y 9 no son claras debido a los términos “*al menos*” y “*uno o más*”. En dicho respecto, se informa que la reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar los términos en cuestión. Adicionalmente, el solicitante expresa que con respecto a los elementos incorporados en la reivindicación 1 desde la anterior reivindicación 9, la divulgación de un conector que tiene “*al menos*” 1 aminoácido de longitud es suficientemente clara para el experto.

De este modo, la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Descripción

El examinador alega que la descripción no proporciona soporte suficiente para que los sitios de unión segundo y tercero reconozcan “*cualquier*” proteína diana con “*cualquier*” secuencia de aminoácidos. En respuesta a ello, el solicitante manifiesta que la nueva reivindicación 1 está suficientemente soportada por la descripción inicialmente presentada. Por ejemplo, como se ha indicado anteriormente, las reivindicaciones modificadas se dirigen a proteínas de unión trispecíficas y/o trivalentes que reconocen CD38, y se recita el conjunto completo de secuencias CDR importantes para esta unión. Basándose en la descripción, el experto apreciaría que la estructura de proteína de unión recitada proporciona una plataforma adecuada para incorporar diversos dominios de unión a antígeno que reconocen una variedad de proteínas diana. Los datos señalados por el examinador en relación con las proteínas de unión anti-CD38/anti-CD28/anti-CD3 apoyan este concepto de plataforma al demostrar que las proteínas de unión citadas conservan las características de unión y las propiedades funcionales de los anticuerpos monoespecíficos parentales cuando se incorporan a la estructura trispecífica/trivalente de la reivindicación 1.

5. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se contesta, una vez consultadas las fuentes de información accedidas por la Oficina de Patentes, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud, tal y como se encuentra reivindicado. Por lo tanto, se entiende que la presente invención es tanto novedosa como inventiva en relación con la técnica anterior.

Teniendo en cuenta que las objeciones de claridad se han superado de acuerdo con las modificaciones previamente mencionadas en este memorial, respetuosamente se solicita a su Despacho otorgar la presente solicitud de patente, o si se considera que todavía hay razones para seguir objetando esta invención, se ruega expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos en contra de dichas objeciones.

Se solicita al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio aquí presentado.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y seis (36) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5852

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión trispecífica que comprende tres sitios de unión a antígeno que se unen cada uno a una proteína diana, en donde uno de los tres sitios de unión a antígeno reacciona de manera cruzada con un dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano y un dominio extracelular de un polipéptido CD38 de mono cinomolgo; en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;

C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;

C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;

bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2}; y

L₁, L₂, L₃ y L₄ son conectores aminoacídicos que tienen independientemente 0 o al menos 1 aminoácido de longitud;

en donde el polipéptido de formula I y el polipéptido de formula II forman un par de entrecruzamiento de cadena pesada-cadena ligera, y

en donde:

(a) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(b) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos

ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(c) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(d) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO: 40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(e) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO: 40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(f) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la

secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO:39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO:40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(g) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46);

(h) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46); o

(i) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46).

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde

(a) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(b) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO: 40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(c) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos

LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(d) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO: 40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

(e) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNNGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36); o

(h) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYA (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGQGGT (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 39), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos GAS (SEQ ID NO: 40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36).

3. La proteína de unión de la reivindicación 2, en donde

(a) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;
o

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO: 41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO: 42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 43), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO: 44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO: 45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 46).

5. La proteína de unión de la reivindicación 4, en donde el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

6. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde

(a) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el

dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(b) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(c) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(d) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(e) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85;

(f) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85;

(g) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; o

(h) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

7. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde

(a) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o

(b) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

8. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde (a) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno independientemente 0 aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59); o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59).

9. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde (a) L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 57), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT;

(b) L_1 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), L_2 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), L_3 tiene 0 aminoácidos de longitud, y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud;

(c) L_1 comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59), L_2

comprende la secuencia GSGSGSGSGG (SEQ ID NO: 59), L₃ tiene 0 aminoácidos de longitud, y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud; o

(d) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), L₂ tiene 0 aminoácidos de longitud, L₃ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud.

10. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-CH₂-CH₃ de IgG4 humana, y en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

11. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-CH₂-CH₃ de IgG4 humana, y en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 233-236 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236.

12. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-CH₂-CH₃ de IgG4 humana, y en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.

13. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los dominios bisagra-CH₂-CH₃ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-CH₂-CH₃ de IgG1 humana, y en donde los dominios bisagra-

C_{H2}-C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A.

14. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de IgG1 humana, y en donde los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 298, 299, y 300 de IgG1 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y Y300S.

15. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V; y en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones

de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V.

17. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

18. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

19. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

20. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

21. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena

polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

22. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

23. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38 y dos sitios de unión a antígeno que se unen cada uno a un polipéptido de superficie de células T.

24. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38, un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD28, y un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD3.

25. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD28, V_{H2} y V_{L2} forman un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD3, y V_{H3} y V_{L3} forman un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38.

26. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1}

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54.

27. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO:37), una secuencia de CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO:38), y una secuencia CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO:33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO:39), una secuencia CDR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO:40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO:36).

28. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

29. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

30. Un kit de polinucleótidos que comprende cuatro polinucleótidos para producir una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, que comprende:

(a) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO:

73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 72, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 74, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(b) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 76, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 77, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(c) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 78, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 79, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(d) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 72, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 80, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81;

(e) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 76, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 82, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81; o

(f) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 78, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 83, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81.

31. Un polinucleótido que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

32. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 31.

33. Una célula huésped que comprende el kit de polinucleótidos de la reivindicación 30, el polinucleótido de la reivindicación 31, o el vector de la

reivindicación 32.

34. Un método para producir una proteína de unión, comprendiendo el método cultivar la célula huésped de la reivindicación 33 de manera que se produzca la proteína de unión.

35. El método de la reivindicación 34, que comprende adicionalmente recuperar la proteína de unión de la célula huésped.

36. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 y un portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0015025
Recibo: 23-178293
Fecha: 25/05/2023

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 829205
CUS: 2099286826

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-CD38 Y COMBINACIONES CON ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y ANTI-CD28

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 1,521,500