

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Señores
UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DIVERSOS DOMINIOS DE ENLACE DE ANTÍGENOS, NUEVAS PLATAFORMAS Y OTRAS MEJORAS PARA TERAPIA CELULAR”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/035096

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/679,741 1 de junio de 2018.

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

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar receptores de antígeno quiméricos (CAR) que no generen toxicidades como el síndrome de liberación de citocinas (CRS) y neurotoxicidades.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una plataforma de receptores inmunes sintéticos, denominados zSIR, que contienen dos cadenas CD3z, donde un fragmento vL de un anticuerpo puede unirse a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH puede unirse a la otra cadena CD3z. Cuando las dos cadenas de este tipo (por ejemplo, vL-CD3z y vH-CD3z) se coexpresan en la misma célula, los fragmentos vL y vH pueden unirse a su antígeno afín y transmitir una señal de célula T.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado mediante radicado N° NC2020/0016586 el 29 de diciembre de 2020.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 39 a 41 no es patentable, toda vez que, corresponde a un método para tratar el cáncer que comprende administrar una composición o una célula a un sujeto.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS QUE COMPRENDEN DOS CADENAS CD3Z Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS".

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. Específicamente, las reivindicaciones 1, 11, 23 y 29 son reivindicaciones independientes de la categoría inventiva de producto, donde las reivindicaciones 1 y 11 tienen alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como dependientes.

La reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento porque no define el polinucleótido en términos de sus características técnicas estructurales completas, ya que no menciona la SEQ ID NO de ácido nucleico del polinucleótido ni las SEQ ID NO que codifican cada dominio y solamente se refiere a características funcionales como *"un dominio transmembrana y/o citoplasmático"*, *"un dominio coestimulador"*, entre otros. Además, no define cuál es la proteína endógena de la que proviene el primer dominio y solo la describe en términos de un resultado a alcanzar: *"donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación de la linfocito"*, lo que incluiría cualquier alternativa presente o futura que permita llegar a ese resultado. Por otra parte, no está sustentada la obtención de cualquier polinucleótido que codifique cualquier dominio transmembrana, citoplasmático o extracelular unido a cualquier dominio de unión al antígeno. Cabe resaltar que, de acuerdo con la descripción (Pág. 2, líneas 8 a 10, Pág. 30, líneas 11 a 18, Figura 1), la presencia de dos cadenas CD3-zeta unidas cada una a un fragmento VH o VL es una característica técnica esencial de la invención, por lo cual debería hacer parte de la reivindicación independiente. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales estructurales del polinucleótido reclamado y eliminar las referencias a resultados a alcanzar.

Las reivindicaciones 1, 11, 23 y 29 no son claras porque son reivindicaciones independientes y comprenden características opcionales que no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben incluir las características técnicas esenciales de la invención, por lo cual se sugiere incluir las características opcionales en reivindicaciones dependientes.

Oficio N° **11052** de **30 de junio de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Las reivindicaciones 1 a 5, 7, 11, 15, 23, 29, 31 y 32 no son claras porque hacen referencia a la descripción, según las expresiones *“establecido en Tabla 3”, “como se establece en la Tabla 13”, “cualquiera de las secuencias de la Tabla 2”, “cualquiera de los CAR 1-16 de la Tabla 1”, “se seleccionan de pares en la Tabla 3 y 4”*. Se sugiere eliminar las referencias a la descripción e incluir dicha información en el cuerpo de las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1 a 22, 24, 31, 33, 38 y 42 no son claras porque el término *“al menos”* es impreciso y no permite distinguir la invención de estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlo por un valor preciso o rango concreto.

Las reivindicaciones 1, 4, 11, 23 y 29 no son claras porque hacen referencia a la expresión *“dominios de unión al antígeno TCR no naturales”*, que no es conocida en el campo técnico y no es claro a qué se refiere. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 1, 2, 4, 11, 23, 29, 31 y 33 no son claras porque las expresiones *“codifica parcial o totalmente al menos una cadena”, “una cadena constante del receptor de células T (TCR) parcial”, “un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial”* no permiten definir con exactitud la estructura a la que se refieren ni determinar el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere eliminar las referencias a secuencias “parciales” o definir dichas estructuras de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 11 y 21 no son claras porque presentan errores de redacción y tipográficos como *“proliferación de la linfocito”, “un polinucleótido un enlazador”, “consitmulador”*. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 4 y 33 no son claras porque se refieren a porcentajes de identidad de *“al menos” 75%*; sin embargo, no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas que correspondan con el porcentaje de identidad reclamado. Asimismo, se le recuerda al solicitante que los porcentajes de identidad no definen de manera concreta la secuencia, dado que no definen los residuos modificados y generan un sinnúmero de opciones de secuencia que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere definir las secuencias mediante su SEQ ID NO o identificar las variantes mediante su posición y el aminoácido sustituyente, lo anterior, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 4 no es clara porque hace referencia a *“un módulo de acceso”*, pero debería ser *“un módulo accesorio”*. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 6, 22 y 28 no son claras porque la SEQ ID NO: 4117 a la que se refieren no tiene una secuencia asociada en el listado de secuencias y aparece con el código “000”. Se sugiere eliminar la referencia a esta secuencia.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona que el polinucleótido codifica dos receptores de antígenos quiméricos de primera generación o de próxima generación, lo cual no define la estructura del receptor. Se sugiere caracterizar el receptor mediante su SEQ ID NO de aminoácidos o el polinucleótido que lo codifica indicando la SEQ ID NO de ácido nucleico.

La reivindicación 11 no es clara ni tiene sustento porque no define el polinucleótido en términos de sus características técnicas estructurales completas, ya que no menciona la SEQ ID NO de ácido nucleico del polinucleótido ni las SEQ ID NO que codifican cada dominio y solamente define la estructura del primer dominio. Además, se refiere a

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

características funcionales como *“un dominio transmembrana y/o citoplasmático”*, *“un dominio coestimulador”*, entre otros. Por otra parte, no está sustentada la obtención de cualquier polinucleótido que codifique cualquier dominio transmembrana, citoplasmático o extracelular unido a cualquier dominio de unión al antígeno. Cabe resaltar que, de acuerdo con la descripción (Pág. 2, líneas 8 a 10, Pág. 30, líneas 11 a 18, Figura 1), la presencia de dos cadenas CD3-zeta unidas cada una a un fragmento VH o VL es una característica técnica esencial de la invención, por lo cual debería hacer parte de la reivindicación independiente. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales estructurales del polinucleótido reclamado.

La reivindicación 11 no es clara porque reclama un polinucleótido, pero lo define en términos de la secuencia de aminoácidos que codifica, puesto que las SEQ ID NO: 4064-4066, 4070-4072, y 4075-4078 corresponden a proteínas. Se sugiere definir el polinucleótido indicando su secuencia de ácido nucleico.

La reivindicación 19 tiene un error de dependencia porque se refiere a la reivindicación 17 y menciona que el módulo estimulante comprende una proteína 41BB o CD28, pero la reivindicación 17 no se refiere a un módulo estimulante. Se sugiere corregir la dependencia de la reivindicación.

Las reivindicaciones 23 y 29 no son claras ni tienen sustento porque no definen el receptor de antígeno quimérico (CAR) en términos de sus características técnicas estructurales completas, ya que no mencionan la SEQ ID NO de aminoácidos del CAR ni las SEQ ID NO de cada dominio y solamente se refieren a características funcionales como *“un dominio transmembrana y/o citoplasmático”*, *“un módulo coestimulador”*, entre otros. Además, no definen cuál es la proteína endógena de la que proviene el primer dominio y solo la describen en términos de un resultado a alcanzar: *“donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación de la linfocito”*, lo que incluiría cualquier alternativa presente o futura que permita llegar a ese resultado. Por otra parte, no está sustentada la obtención de cualquier CAR que comprenda cualquier dominio transmembrana, citoplasmático o extracelular unido a cualquier dominio de unión al antígeno. Cabe resaltar que, de acuerdo con la descripción (Pág. 2, líneas 8 a 10, Pág. 30, líneas 11 a 18, Figura 1), la presencia de dos cadenas CD3-zeta unidas cada una a un fragmento VH o VL es una característica técnica esencial de la invención, por lo cual debería hacer parte de la reivindicación independiente. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales estructurales del receptor de antígeno quimérico reclamado.

Las reivindicaciones 23 y 29 no son claras porque se refieren a un receptor de antígeno quimérico, pero lo caracterizan mediante expresiones como *“codifica un dominio transmembrana”*, *“codifica un módulo coestimulador”*, lo cual es incoherente, puesto que el receptor corresponde a una proteína que no codifica ningún dominio y en su lugar, debe definirse mediante una secuencia de aminoácidos. Se sugiere realizar las correcciones correspondientes.

La reivindicación 23 no es clara porque se refiere a *“la celda”*, lo que parece corresponder a un error de traducción. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

La reivindicación 31 presenta un error de dependencia porque se refiere a *“al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 29”*, pero dicha reivindicación no reclama un polinucleótido sino un receptor de antígeno quimérico. Se sugiere ajustar la dependencia de la reivindicación.

La reivindicación 32 no es clara porque tiene un error de redacción al mencionar *“el primero comprende un dominio”*. Adicionalmente, se refiere al receptor de antígeno

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

químérico de la reivindicación 31, pero esa reivindicación reclama un polinucleótido. Se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 42 presenta un error de dependencia porque se refiere a *“una célula recombinante de la reivindicación 21”*, pero dicha reivindicación no reclama una célula recombinante sino un polinucleótido. Se sugiere ajustar la dependencia de la reivindicación.

Se sugiere ajustar la terminología utilizada a lo largo del capítulo reivindicatorio de manera que se use un único término para definir la misma materia. A manera de ejemplo, se sugiere unificar los términos “módulo estimulante” y “módulo coestimulador” y los términos “reivindicación” y “cláusula”.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior, dado que se reclaman polinucleótidos que codifican receptores de antígeno quiméricos (CAR) que comprenden un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y/o citoplasmático parcial o completo y, opcionalmente, el dominio extracelular de una proteína endógena, donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales en los que el dominio de unión se selecciona de un dominio de unión establecido en la Tabla 3. Sin embargo, la solicitud no presenta un desarrollo concreto y explícito de cualquier CAR que comprenda cualquier dominio transmembrana, citoplasmático y extracelular de cualquier proteína endógena que se expresa en la superficie de los linfocitos enlazado a cualquier dominio de unión. La descripción solamente da cuenta de polinucleótidos que codifican receptores de antígeno quiméricos que comprenden secuencias particulares (ej. SEQ ID NO: 16318, 14056, 12890, 12943, 16316, 16330, entre otros) y que comprenden dos cadenas de CD3z unidas a cada dominio de unión a antígeno.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

4.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, puesto que no se encuentran numerados y no es posible asociarlos con la información presentada en la descripción.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad
D1	CO NC2019/0007092	“Receptores inmunes sintéticos y métodos de uso de los mismos”	7 de junio de 2018	2 de diciembre de 2016
D2	WO 2017/070608	“Antibody/T-cell receptor chimeric constructs and uses thereof”	27 de abril de 2017	----
D3	Bridgeman, J. S., et al., <i>The Journal of Immunology</i>	“The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3z Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex”	15 de junio de 2010	----

D1¹ divulga al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor inmune sintético (SIR), caracterizado porque el SIR comprende: (a) una cadena constante de receptor de células T (TCR), (b) un enlazador opcional y (c) uno o más dominios de unión al antígeno de TCR no natural enlazados a (a) (Reivindicación 1).

D2² divulga construcciones quiméricas anticuerpo-TCR que comprenden una fracción de anticuerpo que se une específicamente a un antígeno diana fusionado a un TCRM capaz de reclutar al menos un módulo de señalización asociado al TCR (Resumen).

D3³ divulga la expresión de un CAR CD3z específico del antígeno carcinoembrionario (MFEz) en el sistema modelo de células Jurkat. El CAR produjo un aumento de la sensibilidad de las células Jurkat transducidas para generar citocinas cuando se las estimuló mediante el complejo TCR endógeno. Este efecto se produjo por dos características clave del CAR: 1) la dimerización del receptor y 2) la interacción con el complejo TCR endógeno. Mutaciones en el dominio transmembrana del CAR que anularon estas interacciones resultaron en una capacidad funcional reducida del CAR para responder al antígeno carcinoembrionario (Pág. 6938, Resumen).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2019/0007092, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmune sintético (SIR) con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 13, 18 a 38, 42 y 43 y su fecha de prioridad, 2 de diciembre de 2016, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 1 de

1 <https://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=638233752546084508>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2017070608A1/en?q=WO2017070608>

3 Bridgeman, J. S., Hawkins, R. E., Bagley, S., Blaylock, M., Holland, M., & Gilham, D. E. (2010). The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. *Journal of immunology*, 184(12). Recuperado desde: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901766>

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

junio de 2018. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 872 del 18 de septiembre de 2019.

6. Examen de Patentabilidad

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

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0016586 del 29 de diciembre de 2020) se refiere a: *“Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante:	Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmune sintético (SIR) que comprende: (Pág. 217, líneas 7 a 24, Pág. 220, líneas 1 a 25, Pág. 603, líneas 23 a 25, Pág. 604, líneas 1 a 25, Tabla 10A)
(a) un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo de una proteína endógena, donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos	La secuencia de ácidos nucleicos de dominio extracelular de cadena constante TCRa humano en fusión con el dominio extracelular, dominio de transmembrana y dominio citosólico de cadena CD3 zeta humana (Pág. 217, líneas 7 a 24, Pág. 603, líneas 23 a 25, Pág. 604, líneas 1 a 25, Tabla 10A)
(c) un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales	El dominio de TCR unido a un dominio de unión al antígeno (Pág. 220, líneas 1 a 25, Pág. 603, líneas 23 a 25, Pág. 604, líneas 1 a 25, Tabla 10A)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona en una modalidad particular un polinucleótido que codifica un receptor inmune sintético (SIR) denominado “CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SPFMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC” que comprende una fusión de los dominios extracelulares de las cadenas de TCRα y TCRβ con los dominios extracelular, transmembrana y citosólico de las cadenas CD3z y un dominio de unión a CD19 de FMC63 (Pág. 603, líneas 23 a 25, Pág. 604, líneas 1 a 25, Tabla 10A). El receptor comprende un dominio coestimulante opcional derivado de 41BB o CD28 (Pág. 604, líneas 1 y 2).

Además, D1 divulga la cadena de TCRa de SEQ ID NO: 741 que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 48 reclamada en la solicitud (que codifica la SEQ ID NO: 4047), como se evidencia en el alineamiento 1. La SEQ ID NO: 12415 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 4064 reclamada en la solicitud y la SEQ ID NO: 12417 de D1 es 100% idéntica a las SEQ ID NO: 4065 y 4066 reclamadas en la solicitud (ver alineamientos 2 y

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

3, respectivamente). La SEQ ID NO: 3011 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 4039 reclamada en la solicitud (ver alineamiento 4).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2019232503_48	ATCCAGAACCCTGATCCTGCCGTGTACCAAGCTGCGGGATAGCAAGAGCAGCGACAAGAGC	60
WO2018102795_741	ATCCAGAACCCTGATCCTGCCGTGTACCAAGCTGCGGGATAGCAAGAGCAGCGACAAGAGC	60

WO2019232503_48	GTGTGTCTGTTCCCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCAGAGCAAGGACTCCGAC	120
WO2018102795_741	GTGTGTCTGTTCCCGACTTCGACAGCCAGACCAACGTGTCCAGAGCAAGGACTCCGAC	120

WO2019232503_48	GTGTACATCACCGATAAGACCGTGTGGACATGCGGAGCATGGACTTCAAGAGCAACTCC	180
WO2018102795_741	GTGTACATCACCGATAAGACCGTGTGGACATGCGGAGCATGGACTTCAAGAGCAACTCC	180

WO2019232503_48	GCCGTGGCCTGGTCCAACAAGTCCGATTTCGCTGCGCCAACGCCTTCAACAACAGCATT	240
WO2018102795_741	GCCGTGGCCTGGTCCAACAAGTCCGATTTCGCTGCGCCAACGCCTTCAACAACAGCATT	240

WO2019232503_48	ATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGAGAGCAGCTGCGGTACCCAGAGTTTGGG	300
WO2018102795_741	ATCCCCGAGGACACATTCTTCCCAAGCCCCGAGAGCAGCTGCGGTACCCAGAGTTTGGG	300

WO2019232503_48	TTGTTGGACCTAAATTGTGCTATCTGTTGGACGGAATCCTGTTTACGGAGTGATC	360
WO2018102795_741	TTGTTGGACCTAAATTGTGCTATCTGTTGGACGGAATCCTGTTTACGGAGTGATC	360

WO2019232503_48	CTGACCGCATTGTTCTGCGGGTTAAGTTTCCAGATCCGAGACGCACCCGCTTACCAA	420
WO2018102795_741	CTGACCGCATTGTTCTGCGGGTTAAGTTTCCAGATCCGAGACGCACCCGCTTACCAA	420

WO2019232503_48	CAAGGGCAGAACCAACTCTACAATGAACCTAATTGGGGCGGAGGGAAGAGTACGACGTT	480
WO2018102795_741	CAAGGGCAGAACCAACTCTACAATGAACCTAATTGGGGCGGAGGGAAGAGTACGACGTT	480

WO2019232503_48	CTGGACAAAAGGAGGGGACGAGATCCCGAGATGGGCGGAAAGCCTCAGCGAAGGAAGAAT	540
WO2018102795_741	CTGGACAAAAGGAGGGGACGAGATCCCGAGATGGGCGGAAAGCCTCAGCGAAGGAAGAAT	540

WO2019232503_48	CCGCAAGAGGGGCTTTATAACGAACCTCAGAAAGATAAAATGGCAGAAGCCTATAGTGAG	600
WO2018102795_741	CCGCAAGAGGGGCTTTATAACGAACCTCAGAAAGATAAAATGGCAGAAGCCTATAGTGAG	600

WO2019232503_48	ATTGGGATGAAGGGAGAAAGGAGGAGGGGTAAAGGTCACGATGGGTTGTACCAAGGATTG	660
WO2018102795_741	ATTGGGATGAAGGGAGAAAGGAGGAGGGGTAAAGGTCACGATGGGTTGTACCAAGGATTG	660

WO2019232503_48	AGCACAGCCACTAAAGATACCTATGATGCGCTCCACATGCAGGCCCTGCCGCCAAGA	717
WO2018102795_741	AGCACAGCCACTAAAGATACCTATGATGCGCTCCACATGCAGGCCCTGCCGCCAAGA	717

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO2019232503_48	100.00	100.00
2: WO2018102795_741	100.00	100.00

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 741 de D1 y la SEQ ID NO: 48 reclamada en la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2019232503_4064	QSFGLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFL	30
WO2018102795_12415	QSFGLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFL	30

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO2019232503_4064	100.00	100.00
2: WO2018102795_12415	100.00	100.00

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 12415 de D1 y la SEQ ID NO: 4064 reclamada en la solicitud.

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2019232503_4065      QSFGLDPKLCYLLDGIIFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE      60
WO2019232503_4066      QSFGLDPKLCYLLDGIIFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE      60
WO2018102795_12417      QSFGLDPKLCYLLDGIIFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE      60
                        *****

WO2019232503_4065      EYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL      120
WO2019232503_4066      EYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL      120
WO2018102795_12417      EYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL      120
                        *****

WO2019232503_4065      YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR      143
WO2019232503_4066      YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR      143
WO2018102795_12417      YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR      143
                        *****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2019232503_4065      100.00      100.00      100.00
2: WO2019232503_4066      100.00      100.00      100.00
3: WO2018102795_12417      100.00      100.00      100.00
```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 12417 de D1 y las SEQ ID NO: 4065 y 4066 reclamadas en la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2019232503_4039      IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS      60
WO2018102795_3011      IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS      60
                        *****

WO2019232503_4039      AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVKSFETDTNLFQNLVIGFR      120
WO2018102795_3011      AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVKSFETDTNLFQNLVIGFR      120
                        *****

WO2019232503_4039      ILLKLVAGFNLLMTLRWSS      140
WO2018102795_3011      ILLKLVAGFNLLMTLRWSS      140
                        *****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2019232503_4039      100.00      100.00
2: WO2018102795_3011      100.00      100.00
```

Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 3011 de D1 y la SEQ ID NO: 4039 reclamada en la solicitud.

Cabe resaltar que el documento D1 utiliza la misma terminología que la solicitud para los receptores de antígeno quiméricos y divulga múltiples secuencias reclamadas en la solicitud. A manera de ejemplo, divulga un dominio VL de SEQ ID NO: 10110 que es 100% idéntico a la SEQ ID NO: 12662 reclamada en la solicitud (ver alineamiento 5), divulga la SEQ ID NO: 11167 que comprende con 100% de identidad a la SEQ ID NO: 67 reclamada en la solicitud (ver alineamiento 6) y divulga la SEQ ID NO: 3214 que comprende con 100% de identidad a la SEQ ID NO: 4103 reclamada en la solicitud (ver alineamiento 7).

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO2019232503_12662      GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACC      60
WO2018102795_10110      GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACC      60
                        *****

WO2019232503_12662      ATCACATGCAAGGCCAGCGACCACATCAACAAGTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT      120
WO2018102795_10110      ATCACATGCAAGGCCAGCGACCACATCAACAAGTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT      120
                        *****

WO2019232503_12662      GGACAGGCCCTTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTACCACACTGGAAACAGGCGTGCCAGC      180
WO2018102795_10110      GGACAGGCCCTTAAGCTGCTGATCTACGGCGCTACCACACTGGAAACAGGCGTGCCAGC      180
                        *****

WO2019232503_12662      AGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCAGTACACCTGACAATATCCAGCCTCCAGCCT      240
WO2018102795_10110      AGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCAGTACACCTGACAATATCCAGCCTCCAGCCT      240
                        *****

WO2019232503_12662      GAGGACTTCGCCACCTACTACTGTGACAGAGCTGGAACACCCCTTGACATTGCGCCAG      300
WO2018102795_10110      GAGGACTTCGCCACCTACTACTGTGACAGAGCTGGAACACCCCTTGACATTGCGCCAG      300
                        *****

WO2019232503_12662      GGCACCAAGCTGGAATCAAGAGA      324
WO2018102795_10110      GGCACCAAGCTGGAATCAAGAGA      324
                        *****

```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```

1: WO2019232503_12662      100.00      100.00
2: WO2018102795_10110      100.00      100.00

```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 10110 de D1 y la SEQ ID NO: 12662 reclamada en la solicitud.

```

WO2019232503_67      -----CAGAGCTTCGGCCTGCTGGACCCCAAGCTGTCTACCTGCTGGATGGCATCCTG      54
WO2018102795_11167      GGATCCCAAGAGCTTCGGCCTGCTGGACCCCAAGCTGTCTACCTGCTGGATGGCATCCTG      900
                        *****

WO2019232503_67      TTCATCTACGGCGTGATCCTGACCGCCTGTTCTGAGAGTGAAGTTACAGCAGAAGCGCC      114
WO2018102795_11167      TTCATCTACGGCGTGATCCTGACCGCCTGTTCTGAGAGTGAAGTTACAGCAGAAGCGCC      960
                        *****

WO2019232503_67      GACGCCCTGCTTACCAGCAGGAGCAGAACCAACTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCAGA      174
WO2018102795_11167      GACGCCCTGCTTACCAGCAGGAGCAGAACCAACTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCAGA      1020
                        *****

WO2019232503_67      CGGGAAGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAAGGACCTGAGATGGGCGGAAAG      234
WO2018102795_11167      CGGGAAGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAAGGACCTGAGATGGGCGGAAAG      1080
                        *****

WO2019232503_67      CCCAGCGGAGAAAGAACCCAGGAAGGACTGTATAACGAAGTCCAGAAAGACAAGATG      294
WO2018102795_11167      CCCAGCGGAGAAAGAACCCAGGAAGGACTGTATAACGAAGTCCAGAAAGACAAGATG      1140
                        *****

WO2019232503_67      GCCGAAGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGAGGCAAGGGCCACGAT      354
WO2018102795_11167      GCCGAAGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGAGGCAAGGGCCACGAT      1200
                        *****

WO2019232503_67      GGCCTGTACAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCCCTGCACATGCAG      414
WO2018102795_11167      GGCCTGTACAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCCCTGCACATGCAG      1260
                        *****

WO2019232503_67      GCCCTGCCTCCAAGA-----      429
WO2018102795_11167      GCCCTGCCTCCAAGAAGGCGCATCTGGATCTGGAGCAACAACTTCTCACTACTC      1320
                        *****

```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```

1: WO2019232503_67      100.00      100.00
2: WO2018102795_11167      100.00      100.00

```

Alineamiento 6. Entre los nucleótidos 841 a 1320 de la SEQ ID NO: 11167 de D1 y la SEQ ID NO: 67 reclamada en la solicitud.

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

W02019232503_4103	-----MGSSKSKPKDPSQRLNAAGGPGAGSAAPVSSSTSLPLAA	39
W02018102795_3214	TLNFDLLKLAGDVESNPGPSRMGSSKSKPKDPSQRLNAAGGPGAGSAAPVSSSTSLPLAA	720

W02019232503_4103	LNMRVRRRLSLFLNVRTQVAADNTALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGRPGA	99
W02018102795_3214	LNMRVRRRLSLFLNVRTQVAADNTALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGRPGA	780

W02019232503_4103	SVGRLLDLLTKLGRDDVLELGPSEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAEL	159
W02018102795_3214	SVGRLLDLLTKLGRDDVLELGPSEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAEL	840

W02019232503_4103	AGITTLDDPLGHMPERFDFICYCPSDIVGKKPTNKAPHPKQEPQEINFDDLPGSNTAA	219
W02018102795_3214	AGITTLDDPLGHMPERFDFICYCPSDIVGKKPTNKAPHPKQEPQEINFDDLPGSNTAA	900

W02019232503_4103	PVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQVGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCWHTGMLE	279
W02018102795_3214	PVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQVGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCWHTGMLE	960

W02019232503_4103	DGKKVDSSRDINKPFKFMGLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTIISPDYAYGATGHPGII	339
W02018102795_3214	DGKKVDSSRDINKPFKFMGLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTIISPDYAYGATGHPGII	1020

W02019232503_4103	PPHATLVFDVELLKLEVGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCWHTGMLEDGKKVDSSRDIN	399
W02018102795_3214	PPHATLVFDVELLKLEVGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCWHTGMLEDGKKVDSSRDIN	1080

W02019232503_4103	KPFKFMGLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTIISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL	459
W02018102795_3214	KPFKFMGLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTIISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL	1140

W02019232503_4103	LKLE	463
W02018102795_3214	LKLE	1144

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: W02019232503_4103 100.00 100.00
2: W02018102795_3214 100.00 100.00

Alineamiento 7. Entre los aminoácidos 661 a 1144 de la SEQ ID NO: 3214 de D1 y la SEQ ID NO: 4103 reclamada en la solicitud.

Asimismo, el documento D1 divulga una célula recombinante que expresa el polinucleótido y puede ser una célula T o NK (Pág. 43, líneas 6 a 8, Pág. 438, líneas 19 a 24), un vector que comprende el polinucleótido, donde el vector se selecciona de un vector de lentivirus, adenoviral, retrovirus o baculovirus (Pág. 42, líneas 9 a 24); una composición que comprende el polinucleótido, una molécula de polipéptido de SIR, un vector o la célula y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 93, líneas 4 a 8). También menciona que el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio de señalización intracelular seleccionado de 41BB, CD27, OX40, CD28, Dap10, CD2, CD5, ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-1, TNFR-II, Fas, CD30, CD40 o combinaciones de los mismos (Pág. 437, líneas 11 a 16).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13, 18 a 38, 42 y 43 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0016586 del 29 de diciembre de 2020) se refiere a: “Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
----------------------------	----



Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante:	Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: (Pág. 79, Párr. [0210], Pág. 232, Reiv. 31)
(a) un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo de una proteína endógena, donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos	Una primera cadena que comprende un primer dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V _H y C _H 1 y un primer dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs. 1A y 1B)
(c) un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales	Una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V _L y C _L y un segundo dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs. 1A y 1B)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que los dominios V_H y C_H1 del primer dominio de unión a antígeno y los dominios V_L y C_L del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo que se une al antígeno diana y que el primer dominio receptor de células T (TCRD) y el segundo TCRD forman un módulo receptor de células T (TCRM) que es capaz de reclutar al menos un módulo de señalización asociado a TCR (Pág. 229, Reiv. 1). También menciona que el primer y segundo TCRD comprenden un dominio intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y que el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020]). De igual manera, divulga que la secuencia de señalización coestimuladora puede derivarse de CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, el antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C o B7-H3 (Pág. 31, Párr. [0140]).

Por otra parte, divulga una célula efectora que expresa el polinucleótido y puede ser una célula T o NK (Pág. 232, Reivs. 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43), un vector que comprende el polinucleótido, donde el vector es un lentivirus (Pág. 74, Párrs. [0193] – [0197]); una composición que comprende el polinucleótido, el abTCR o la célula efectora y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 234, Reiv. 56).

El documento D2 divulga la SEQ ID NO: 48 que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 12638 reclamada en la solicitud (ver alineamiento 8).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2017070608_48      RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYN      60
WO2019232503_12638   RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYN      60
*****

WO2017070608_48      ELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR      112
WO2019232503_12638   ELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR      112
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2017070608_48      100.00  100.00
2: WO2019232503_12638   100.00  100.00
```

Alineamiento 8. Entre la SEQ ID NO: 48 de D2 y la SEQ ID NO: 12638 reclamada en la solicitud.

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 7 a 11, 13, 18, 19, 21, 23 a 27, 29 a 38, 42 y 43 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 14 (NC2020/0016586 del 29 de diciembre de 2020) se refiere a: *“El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 13, en el que un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra cadena CD3z (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante:	Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende: (Pág. 79, Párr. [0210], Pág. 232, Reiv. 31)	Un receptor de antígeno quimérico que comprende (Pág. 6939, Col. Izq., Párr. 2, Pág. 6941, Fig. 1A)
(a) un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo de una proteína endógena, donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos	Una primera cadena que comprende un primer dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V _H y C _{H1} y un primer dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs. 1A y 1B)	Un dímero que compre cada uno: un anticuerpo de cadena sencilla anti-CEA MFE23 unido a la cadena CD3 zeta (Pág. 6939, Col. Izq., Párr. 2, Pág. 6940, Col. Der., Párr. 2, Pág. 6941, Fig. 1A)
(c) un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales	Una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V _L y C _L y un segundo dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B)	
en el que un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra cadena CD3z	No menciona	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 14, ya que divulga un polinucleótido recombinante que codifica un receptor de antígeno quimérico (abTCR) que comprende una primera cadena que comprende un primer dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V_H y C_{H1} y un primer dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR y una segunda cadena que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que contiene los dominios de anticuerpo V_L y C_L y un segundo dominio receptor de células T (TCRD) que contiene un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR (Pág. 229, Reiv. 1, Figs.1A y 1B). D2 menciona que el primer y segundo TCRD comprenden un dominio



Oficio N° **11052** de **30 de junio de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

intracelular que contiene una secuencia de señalización intracelular coestimuladora y que el módulo de señalización asociado a TCR puede ser CD3 zeta (Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 14 y el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico divulgado en D2, consiste en que el CAR reclamado comprende un fragmento VL de un anticuerpo unido a una cadena CD3z y un VH unido a otra cadena CD3z.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un fragmento VL de un anticuerpo unido a una cadena CD3z y un VH unido a otra cadena CD3z proporcione un receptor de antígeno quimérico (CAR) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un CAR que presenta eficacia antitumoral *in vivo*, un perfil de seguridad mejorado y reducción en la inducción de citocinas, ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplo 10, Figs. 36 a 42).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico conocido en D2 con el fin de proporcionar otro receptor de antígeno quimérico alternativo?

Sin embargo, el incluir dos cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno en un receptor de antígeno quimérico, ya está divulgado en D3 que se refiere a un receptor de antígeno quimérico que comprende un dímero, donde cada dímero contiene un anticuerpo de cadena sencilla anti-CEA MFE23 unido a la cadena CD3 zeta (Pág. 6939, Col. Izq., Párr. 2, Pág. 6940, Col. Der., Párr. 2, Pág. 6941, Fig. 1A). El documento señala que la cadena CD3z fue más eficaz en el formato CAR que otros dominios de señalización, por lo cual ha sido utilizada de forma rutinaria en la mayoría de diseños de CAR (Pág. 6938, Col. Der., Párr. 2). Asimismo, menciona que los CARs que contienen el dominio transmembrana de CD3z pueden formar un complejo con el TCR endógeno que puede ser beneficioso para la activación óptima de las células T (Pág. 6938, Resumen).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las cadenas CD3z unidas a dominios de unión a antígeno del D3 en el receptor de antígeno quimérico de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 15 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 14, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO NC2019/0007092	1 a 13, 18 a 38, 42 y 43	Novedad
D2	WO 2017/070608	1 a 5, 7 a 11, 13, 18, 19, 21, 23 a 27, 29 a 38, 42 y 43	Novedad
		14 a 17	Nivel inventivo

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

D3	Bridgeman, J. S., <i>et al.</i> , <i>The Journal of Immunology</i>	14 a 17	Nivel inventivo
-----------	---	---------	-----------------

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

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

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016586		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/035096		1 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/06/2018				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	39 a 41	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 38, 42 y 43					
Palabras clave utilizadas				CAR, chimeric antigen receptor, SIR, synthetic immune receptor, zSIR, CD3 zeta, CD3z, double chain, dual chain, dimer, homodimer, heterodimer, TCR, T cell receptor, fusion protein, abTCR, cTCR					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 15/10, C07K 16/28, A61K 35/17				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI EPO	CO NC2019/0007092 WO 2018/102795	02/12/2016 07/06/2018	1 a 13, 18 a 38, 42 y 43 SEQ ID NO: 48, 67, 4039, 4064, 4065, 4066, 4103, 12662	Pág. 42, líneas 9 a 24, Pág. 43, líneas 6 a 8, Pág. 93, líneas 4 a 8, Pág. 217, líneas 7 a 24, Pág. 220, líneas 1 a 25, Pág. 437, líneas 11 a 16, Pág. 438, líneas 19 a 24, Pág. 603, líneas 23 a 25, Pág. 604, líneas 1 a 25, Tabla 10A, SEQ ID NO: 741, 3011, 3214, 10110, 11167, 12415, 12417			X		
ISA (USPTO) EPO PatBase	WO 2017/070608	27/04/2017	1 a 5, 7 a 11, 13, 18, 19, 21, 23 a 27, 29 a 38, 42 y 43 SEQ ID NO: 12638	Pág. 7, Párrs. [0019] – [0020], Pág. 31, Párr. [0140], Pág. 74, Párrs. [0193] – [0197], Pág. 79, Párr. [0210], Ejemplo 10, Pág. 232, Reiv. 31, Pág. 229, Reiv. 1, Pág. 232, Reivs. 31, 34 y 35, Pág. 233, Reiv. 43, Pág. 234, Reiv. 56, Figs. 1A y 1B, 36 a 42 SEQ ID NO: 48			X		
			14 a 17				Y		
ISA (USPTO) STN	US 2017/0183418	29/06/2017	-	-			A		
EPO	Walseng, E., <i>et al.</i>	06/09/2017	-	-			A		
NCBI	Bridgeman, J. S., <i>et al.</i>	15/06/2010	14 a 17	Resumen, Pág. 6938, Col. Der., Párr. 2, Pág. 6939, Col. Izq., Párr. 2, Pág. 6940, Col. Der., Párr. 2, Pág. 6941, Fig. 1A			Y		
	Bridgeman, J. S., <i>et al.</i>	02/2014	-	-			A		
	Uherek, C., <i>et al.</i>	08/2001	-	-			A		



Oficio N° 11052 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016586

PatBase	WO 2018/013993	18/01/2018	-	-	A
	WO 2016/134284	26/08/2016	-	-	A
	WO 2017/068361	27/04/2017	-	-	A
	WO 2018/026953	08/02/2018	-	-	A
	WO 2016/187349	24/11/2016	-	-	A
	WO 2017/068360	27/04/2017	-	-	A
	WO 2017/190096	02/11/2017	-	-	A
	WO 2013/063419	02/05/2013	-	-	A
	WO 2015/075468	28/05/2015	-	-	A
	WO 2016/130598	18/08/2016	-	-	A
	WO 2017/172981	05/10/2017	-	-	A
	WO 2017/059900	13/04/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Walseng, E., Köksal, H., Sektioglu, I. M., Fåne, A., Skorstad, G., Kvalheim, G., Gaudernack, G., Inderberg, E. M., & Wälchli, S. (2017). A TCR-based Chimeric Antigen Receptor. <i>Scientific reports</i> , 7(1), 10713. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11126-y			
		Bridgeman, J. S., Hawkins, R. E., Bagley, S., Blaylock, M., Holland, M., & Gilham, D. E. (2010). The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. <i>Journal of immunology</i> , 184(12), 6938–6949. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901766			
		Bridgeman, J. S., Ladell, K., Sheard, V. E., Miners, K., Hawkins, R. E., Price, D. A., & Gilham, D. E. (2014). CD3ζ-based chimeric antigen receptors mediate T cell activation via cis- and trans-signalling mechanisms: implications for optimization of receptor structure for adoptive cell therapy. <i>Clinical and experimental immunology</i> , 175(2), 258–267. https://doi.org/10.1111/cei.12216			
		Uherek, C., Groner, B., & Wels, W. (2001). Chimeric antigen receptors for the retargeting of cytotoxic effector cells. <i>Journal of hematology & stem cell research</i> , 10(4), 523–534. https://doi.org/10.1089/15258160152509136			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (23/06/2023)					

