

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011688, por IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “RECEPTORES DE LINFOCITOS T E INMUNOTERAPIAS BASADAS EN EL USO DE LOS MISMOS CONTRA CÁNCERES POSITIVOS PARA PRAME”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/057482 del 23 de marzo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 887 el 28 de febrero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2611 de 21 de febrero de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011688 el 07 de julio de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 34 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011688 el 07 de julio de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que, se refieren a un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME) de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que difiere del estado de la técnica más cercano, US20160263155, en las secuencias específicas de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al complejo antígeno-MHC.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los efectos de: (i) segregar IFN-γ tras su

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

incubación conjunta con células diana HA-A*02 cargadas con el péptido PRAME-004 (SEQ ID NO: 97), unirse a dicho complejo, con una concentración efectiva del 50% (CE₅₀) de 0,74 nM (Fig. 15) y una afinidad de unión (K_D) de 18 a 26 µM (Pág. 77, Líneas 17 a 28); (ii) conducir al reconocimiento selectivo y la destrucción de las estirpes de células tumorales que presentan el PRAME-004 asociado a moléculas HLA-A*02 (Figs. 24, 25, 30 y 32), con ausencia de respuesta hacia células primarias o derivadas de iPSC sanas (Figs. 24 y 25) (Pág. 77, Líneas 29 y 30 y Pág. 78, Líneas 1 a 3) y (iii) no poseer reactividad cruzada con otros 67 péptidos similares (de los cuales 57 eran idénticos a PRAME-004 en las posiciones 3, 5, 6 y 7, pero no relacionados en el contexto de las moléculas HLA-A*02) (Figs. 8, 22 y 23).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 34 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011688 el 26 de enero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "RECEPTORES DE LINFOCITOS T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"RECEPTORES DE LINFOCITOS T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME"

Clasificación IPC: A61K 39/395.

Reivindicaciones: 1 a 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011688 el 07 de julio de 2023, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH.

Domicilio: PAUL-EHRLICH-STRASSE 15 72076 TUEBINGEN, BADEN-WURTEMBERG, ALEMANIA.

Inventores: Dominik MAURER, Mathias FERBER, Leonie ALTEN, Sebastian BUNK y Claudia WAGNER.

Prioridades N°: 23/03/2017, DE (ALEMANIA), 10 2017 106 305.6.
23/03/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/475,329.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2018/057482

Fecha: 23 de marzo de 2018.

Vigente desde: 23 de marzo de 2018

Hasta: 23 de marzo de 2038.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de octubre de 2023



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.10.30
12:01:00 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico del Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME) de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde el dominio variable alfa de TCR o el dominio variable gamma de TCR comprende la región determinante de la complementariedad CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, la CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 196 y la CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3; y el dominio variable beta de TCR o el dominio variable delta de TCR comprende la CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7, la CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 8 y la CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 9.
2. El TCR recombinante de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde los linfocitos T que expresan el TCR recombinante
 - (i) secretan al menos 200 pg/ml o más de interferón γ (IFN- γ) tras el cocultivo con células diana positivas para HLA-A*02 pulsadas con una concentración baja del antígeno PRAME; o
 - (ii) secretan al menos el doble de IFN- γ que el nivel de fondo no transducido de IFN- γ tras el cocultivo con células diana pulsadas con una concentración baja de un antígeno asociado a tumor (TAA).
3. El TCR recombinante de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la baja concentración del péptido PRAME es de alrededor de 10^{-11} mol/l, 10^{-10} mol/l, 10^{-9} mol/l, 10^{-8} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-6} mol/l o 10^{-5} mol/l.
4. El TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, que comprende una región del dominio variable de la cadena alfa de TCR y una región del dominio variable de la cadena beta de TCR en donde dicha región del dominio variable de la cadena alfa de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130 y en donde dicha región del dominio variable de la cadena beta de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136.
5. El TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el TCR
 - (i) comprende un dominio alfa de TCR y un dominio beta de TCR, y comprende además una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 131 y 137;
 - (ii) es un TCR recombinante monocatenario (mcTCR); o
 - (iii) es un TCR heterodimérico $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ recombinante, en donde un enlace disulfuro está presente entre los residuos de los dominios constantes.
6. Un TCR recombinante que comprende o consiste en una cadena alfa de acuerdo con la SEQ ID NO: 132 y una cadena beta de acuerdo con la SEQ ID NO: 138.
7. Un ácido nucleico recombinante que codifica el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.
8. Dos ácidos nucleicos recombinantes separados que codifican el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

9. Un vector que comprende el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8.
10. Una línea de células hospedadoras que comprende el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8, o el vector recombinante de acuerdo con la Reivindicación 9.
11. La línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la célula hospedadora es un linfocito, un linfocito T, una célula progenitora de linfocitos T, un linfocito T CD4 positivo o un linfocito T CD8 positivo.
12. Una composición farmacéutica que comprende el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8, o el vector recombinante de acuerdo con la Reivindicación 9, o la línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 10 u 11, y un vehículo, estabilizante y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Un método *in vitro* para detectar un péptido antigénico asociado a tumor (TAA) PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, en complejo con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en una muestra biológica, que comprende las etapas de:
 - a. poner en contacto la muestra con un TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que se une específicamente a dicho complejo péptido PRAME/MHC, y
 - b. detectar la unión entre dicho TCR recombinante y dicho complejo péptido PRAME/MHC.
14. Un método *in vitro* para detectar cáncer en una muestra biológica, en donde el método comprende las etapas de:
 - a. poner en contacto la muestra biológica con el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6; y
 - b. detectar la unión del TCR a la muestra biológica.
15. Un método para producir una línea celular que exprese un TCR recombinante específico del péptido diana PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende:
 - a. proporcionar una célula hospedadora adecuada,
 - b. proporcionar un constructo genético que comprenda una secuencia codificante que codifica el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6,
 - c. introducir en dicha célula hospedadora adecuada dicho constructo genético, y
 - d. expresar dicho constructo genético mediante dicha célula hospedadora adecuada.
16. El método de acuerdo con la Reivindicación 15, que comprende además
 - e. aislar y purificar el TCR recombinante a partir de la célula hospedadora adecuada.
17. El método de acuerdo con la Reivindicación 16, que comprende además
 - f. reconstituir el TCR recombinante en un linfocito T.
18. Un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

(PRAME) de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde

el dominio variable alfa de TCR o el dominio variable gamma de TCR comprende la región determinante de complementariedad (CDR) 1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 196 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3; y el dominio variable beta de TCR o el dominio variable delta de TCR comprende CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7, CDR2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 8 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 9.

19. El TCR recombinante de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde los linfocitos T que expresan el TCR

(i) secretan al menos 200 pg/ml o más de interferón γ (IFN- γ) tras el cocultivo con células diana positivas para HLA-A*02 pulsadas con una concentración baja del antígeno PRAME; o

(ii) secretan al menos el doble de IFN- γ que el nivel de fondo no transducido de IFN- γ tras el cocultivo con células diana pulsadas con una concentración baja de un antígeno asociado a tumor (TAA).

20. El TCR recombinante de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde la baja concentración del péptido PRAME es de alrededor de 10^{-11} mol/l, 10^{-10} mol/l, 10^{-9} mol/l, 10^{-8} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-6} mol/l o 10^{-5} mol/l.

21. El TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 20, que comprende una región del dominio variable de la cadena alfa de TCR y una región del dominio variable de la cadena beta de TCR,

en donde dicha región del dominio variable de la cadena alfa de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130; y

en donde dicha región del dominio variable de la cadena beta de TCR tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136.

22. El TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, endonde el TCR

(i) comprende un dominio alfa de TCR y un dominio beta de TCR, y además comprende una región constante que tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 131 y 137;

(iii) es un TCR recombinante monocatenario (TCRmc); o

(iv) es un TCR heterodimérico $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ recombinante, en donde un enlace disulfuro está presente entre los residuos de los dominios constantes.

23. Un TCR recombinante que comprende o consiste en una cadena alfa de acuerdo con la SEQ ID NO: 132 y una cadena beta de acuerdo con la SEQ ID NO: 138.

24. Un ácido nucleico recombinante que codifica el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23.

25. Dos ácidos nucleicos recombinantes separados que codifican el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23.

26. Un vector que comprende el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 24 o 25.

27. Una línea de células hospedadoras que comprende el TCR recombinante de

Resolución N° 66341

Ref. Expediente N° NC2019/0011688

acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23, o el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 24 o 25, o el vector recombinante de acuerdo con la Reivindicación 26.

28. Una línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 27, en donde la célula hospedadora es un linfocito, un linfocito T, una célula progenitora de linfocitos T, un linfocito T CD4 positivo o un linfocito T CD8 positivo.

29. Una composición farmacéutica que comprende el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23, o el ácido nucleico recombinante o los dos ácidos nucleicos recombinantes separados de acuerdo con la Reivindicación 24 o 25, o el vector recombinante de acuerdo con la Reivindicación 26, o la línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 27 o 28, y un vehículo, estabilizante y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30. Un método *in vitro* para detectar un péptido antigénico asociado a tumor (TAA) PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, en complejo con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en una muestra biológica, que comprende las etapas de:

- a. poner en contacto la muestra con un TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23, que se une específicamente a dicho complejo péptido PRAME/MHC, y
- b. detectar la unión entre dicho TCR recombinante y dicho complejo péptido PRAME/MHC.

31. Un método *in vitro* para detectar cáncer en una muestra biológica, en donde el método comprende las etapas de:

- a. poner en contacto la muestra biológica con el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23; y
- b. detectar la unión del TCR a la muestra biológica.

32. Un método para producir una línea celular que exprese un TCR recombinante específico del péptido diana PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende:

- a. proporcionar una célula hospedadora adecuada,
- b. proporcionar un constructo genético que comprenda una secuencia codificante que codifica el TCR recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 23,
- c. introducir en dicha célula hospedadora adecuada dicho constructo genético, y
- d. expresar dicho constructo genético mediante dicha célula hospedadora adecuada.

33. El método de acuerdo con la Reivindicación 32, que comprende además

- e. aislar y purificar el TCR recombinante a partir de la célula hospedadora adecuada.

34. El método de acuerdo con la Reivindicación 33, que comprende además

- f. reconstituir el TCR recombinante en un linfocito T.