

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

Señores
**BOARD OF REGENTS,
THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CÉLULAS ASESINAS NATURALES DISEÑADAS PARA EXPRESAR RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICO CON BLOQUEO DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/030721.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/666,665 03 de mayo de 2018.

US 62/666,965 04 de mayo 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 eliminar las moléculas de punto de control en las células NK diseñadas con CAR para mejorar su potencia y actividad clínica.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea células asesinas naturales (NK) aisladas diseñadas para expresar (1) un receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o un receptor de células T (TCR) y (2) IL-15 humana (hIL-15) y esencialmente no tener expresión de CISH.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 02 de diciembre de 2020 bajo el N° NC2020/0015168.

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 la reivindicación 39 no es patentable ya que, a pesar de que reclama una composición, dicho producto no se define mediante características técnicas esenciales adicionales a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes en su lugar menciona la expresión: “(...) comprende una cantidad eficaz de células NK de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o células NK producidas por el método de cualquiera de las reivindicaciones 14-37 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto” que hace se refiere a cantidades

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

de administración para el tratamiento de enfermedades o trastornos en sujetos y corresponden en realidad a elementos relativos a métodos terapéuticos que se encuentran exceptuados de patentabilidad.

El objeto de las reivindicaciones 32 a 37 no es patentable porque se refiere a un método para producir células NK en donde las células son autólogas y, el término “autólogo¹” se emplea para designar trasplantes y transfusiones en las que un mismo sujeto es donante y receptor, por lo que, se refiere a un proceso en donde las células obtenidas son transfundidas o transplantadas a un sujeto, lo que equivale a un proceso terapéutico exceptuado de patentabilidad.

El objeto de las reivindicaciones 41 a 54 no es patentable ya que, reclama un método para tratar un trastorno relacionado con el sistema inmune en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de células NK al sujeto y, dicha materia, se encuentra exceptuada de patentabilidad.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 40 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama el uso de la composición que comprende una cantidad eficaz de células NK.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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: “CÉLULAS ASESINAS NATURALES QUE EXPRESAN UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO ANTI-CD19, IL-15 Y NO EXPRESAN EL GEN CISH”.

5.2. 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:

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una célula asesina natural (NK) que se caracteriza porque expresa una receptor

¹ <https://dle.rae.es/aut%C3%B3logo>

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

de antígeno quimérico (CAR) y/o un receptor de células T (TCR) e IL-15 humana y por “no tener esencialmente” expresión de CISH; pero, la solicitud no ha explorado todo el indeterminado número de células NK que expresen cualquier CAR o cualquier TCR y la IL-15 humana, ya que únicamente se evidencian células transfectadas con el vector viral iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que posteriormente han sido editadas empleando el sistema CRISPR/Cas9 empleando dos ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2 y la nucleasa Cas9; Además, la expresión “no tener esencialmente” es imprecisa e impide establecer el tipo de modificación genética reclamada. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las células NK exploradas esto se logra definiéndolas mediante las secuencias de nucleótidos o aminoácidos que definen los transgenes o proteínas introducidas o modificadas, es decir, incluyendo la secuencia del vector viral que codifica los transgenes o del inserto genómico resultante de su inserción y, sustituyendo los términos ambiguos por las secuencias del gen CISH silenciado o refiriendo los ARN guías y la nucleasa empleadas para la edición de este, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 3, 4 y 8 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refiere a una célula NK diseñada para expresar un TCR, pero, todas las células diseñadas exploradas expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) y no un TCR. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las células NK diseñadas esto se logra eliminando las opciones de transgenes que no han sido introducidas o exploradas en dichas células.

La reivindicación 8 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una célula NK diseñada para expresar un CAR o un TCR que tiene especificidad antigénica por hasta 44 antígenos, pero, la solicitud únicamente evidencia células NK diseñadas para expresar un CAR anti-CD19. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las células diseñadas exploradas, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 10 y 11 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una célula NK diseñada para expresar “una segunda citoquina” o a un método, pero, todas las células diseñadas exploradas expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 y una única citoquina IL-15. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las células NK diseñadas esto se logra eliminando las opciones de transgenes que no han sido introducidas o exploradas en dichas células.

Las reivindicaciones 10 a 12 no son claras y presentan errores de dependencia puesto que, se refieren al “método de la reivindicación 1” pero, la reivindicación 1 reclama un producto que es una célula NK, además mencionan las expresiones “ha activado un objetivo mamífero de señalización de rapamicina (mTOR)” o “tiene una señalización JAK/STAT aumentada” que no definen la célula y se consideran resultados a alcanzar puesto que contemplan cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere al solicitante corregir los errores de dependencia y sustituir los resultados a alcanzar por las características técnicas que conllevan a la obtención de estos.

Las reivindicaciones 14 a 17 no se encuentra sustentadas en la descripción porque, reclaman un método para producir las células NK diseñadas que no se define mediante todas sus etapas o condiciones esenciales ya que, no refiere a partir de que linajes células NK se obtiene la población de células, las condiciones y proporciones requeridas para el co-cultivo y expansión con células APC, la secuencia de nucleótidos del vector empleado para la expresión de CAR y las secuencias ARN guía y la nucleasa empleadas para la interrupción de la expresión del gen CISH en las células NK. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

explorados, esto se logra incluyendo las condiciones señaladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 38 no es clara porque, se refiere a una composición que comprende una población de células NK que pretende caracterizarse mediante la expresión: *“producidas por el método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 37”* pero dicha caracterización no es permisible ya que las células pueden caracterizarse por las secuencias de los transgenes y/o insertos génicos empleados. Se recuerda al solicitante que no es permisible reclamar un producto por su proceso de obtención cuando el mismo puede ser definido estructuralmente.

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

5.3. 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 porque, se reclama cualquier célula asesina natural (NK) que se caracteriza porque expresa cualquier receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o cualquier receptor de células T (TCR) y la IL-15 humana y porque no tiene esencialmente expresión de CISH y un método para la obtención de dichas células NK que comprende introducir cualquier vector que exprese cualquier CAR o TCR en presencia de cualquier tipo y proporción e células APC e interrumpir la expresión del gen CISH; pero, la solicitud no ha explorado todo el indeterminado número de células NK que expresen cualquier CAR o cualquier TCR y la IL-15 humana ni ha explorado todos los procesos posibles para obtener dichas células que comprendan además, cualquier mecanismo para la interrupción del gen CISH, ya que únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para células transfectadas con el vector viral iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que expresan un CAR anti-CD19 y la IL-15 y que han sido editadas empleando el sistema CRISPR/Cas9 con los ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2 y la nucleasa Cas9 para el silenciamiento del gen CISH y, para los métodos de producción comprenden: el cocultivo y expansión con células APC en una proporción 1:2 de células NK por células APC, la introducción del vector viral iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 y el silenciamiento mediado por CRISPR/Cas9 del gen CISH con los ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2 y la nucleasa Cas9 (Págs. 104 a 127).

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Liu, E., <i>Leukemia</i>	“Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent anti-tumor activity”	Febrero de 2018
D2	WO2017123956	“Methods and compositions for t-cell immunotherapy”	20 de julio de 2017

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

D1² divulga una aproximación inmunoterapéutica que emplea células asesinas naturales (NK) derivadas de cordón umbilical (CB) transducidas con un vector retroviral que incorpora los genes para CAR-CD19, IL-15 y el gen suicida inducible caspasa 9 (iC9); dichas células evidencian un efecto aniquilador *in vitro* de los linajes celulares que expresan CD19 y las células primarias de leucemia con un efecto dramático en la prolongación de la supervivencia de linfomas Raji en xenoinjertos en un modelo murino (Pág. 1, Resumen).

D2³ divulga composiciones para modificación genética tales como vectores adenovirales y células T para el tratamiento de enfermedades infecciosas y los métodos asociados (Pág. 1, Resumen).

7. 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.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015168 del 02 de diciembre de 2020) se refiere a: *“Una célula asesina natural (NK) aislada diseñada para expresar (1) un receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o un receptor de células T (TCR) y (2) IL-15 humana (hIL-15) y no tener esencialmente expresión de CISH”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una célula asesina natural (NK) aislada diseñada para expresar	células asesinas naturales (NK) (Pág. 2, Líneas 35 a 40)	Una célula que comprende: (Pág. 60, Reiv. 30)
(1) un receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o un receptor de células T (TCR) y	Transducidas con un vector retroviral iC9/CAR.19/IL15 que incorpora el gen para CAR.19 y (Pág. 2, Líneas 35 a 40)	Al menos un receptor diseñado que es un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de (TCR) y (Pág. 60, Reiv. 30)
(2) IL-15 humana (hIL-15) y	expresa IL-15 y (Pág. 2, Líneas 35 a 40)	Al menos un elemento adenoviral extracromosomal y (Pág. 60, Reiv. 30)
no tener esencialmente expresión de CISH	Un gen suicida inducible de caspasa 9 (iC9) (Pág. 2, Líneas 35 a 40)	Al menos una delección de un gen endógeno (Pág. 60, Reiv. 30) en donde el gen endógeno es un punto de control inmune (Párr. [0098]) dentro de los que se encuentra la proteína citoquina inducible que contiene SH2 (CISH) (Párr. [0199])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga células asesinas naturales (NK) transducidas con un

²Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., Orange, J., Wan, X., Lu, X., Reynolds, A., Gagea, M., Banerjee, P., Cai, R., Bdaiwi, M. H., Basar, R., Muftuoglu, M., Li, L., Marin, D., Wierda, W., Keating, M., Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, 32(2), 520–531. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.226>

³<https://patents.google.com/patent/WO2017123956A1/en?q=WO2017123956>



Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

vector retroviral iC9/CAR.19/IL15 que incorpora el gen para CAR.19 y expresa IL-15 y un gen suicida inducible de caspasa 9 (iC9) (Pág. 2, Líneas 35 a 40).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y las células divulgadas en D1, consiste en que las células de la solicitud no tienen esencialmente expresión de CISH.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque, (i) la reivindicación no refiere de manera clara y mediante todas las características técnicas el tipo de modificación y las secuencias de nucleótidos de los elementos génicos responsables de la “esencialmente” no expresión del gen CISH, siendo que la solicitud únicamente ha explorado el silenciamiento génico del gen CISH en las células NK empleando el sistema CRISPR/Cas9 con los ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2. Así mismo, (ii) no se definen las secuencias de los transgenes introducidos o del vector viral empleado para la transducción, dado que, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para células NK que expresan un transgén que codifica para un receptor de antígeno quimérico CAR-anti-CD19 y una IL-15; por lo anterior, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la solicitud dirigidas a células NK transducidas con el vector iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que expresan un CAR anti-CD19 y una IL-15 que comprenden el silenciamiento del gen CISH empleado el sistema CRISPR/Cas9 y los ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2 con cualquiera de las células NK diseñadas contempladas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la célula conocida en D1 para proporcionar una célula alternativa?

Sin embargo, una célula que comprende: al menos un receptor diseñado que es un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un receptor de (TCR), al menos un elemento adenoviral extracromosomal y al menos una delección de un gen endógeno (Pág. 60, Reiv. 30) ya había sido divulgada en el documento D2 en donde el gen endógeno es un punto de control inmune (Pág. 17, Párr. [0098]) dentro de los que se encuentra la proteína citoquina inducible que contiene SH2 (CISH) (Pág. 44, Párr. [0199]) y la secuencia exógena introducida puede comprender al menos una citoquina que es una interleucina IL-15, la interleucina IL-21 o cualquier combinación de estas (Pág. 4, Párr. [0025]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una delección en un gen endógeno CISH como la de la célula del documento D2, en una célula NK transducida para expresar un receptor CAR y una interleuquina 15 del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que las células NK fueron aisladas de unidades de bancos de sangre de cordón umbilical (CB) (Pág. 5, Línea 27) y se refiere a una composición que comprenden una infusión de las células NK diseñadas que expresan CAR.19 e IL-15 (Pág. 10, Líneas 19 a 21).

Las reivindicaciones 2 a 13 y 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 14 (NC2020/0015168 del 02 de diciembre de 2020) se refiere a: “Un método para producir células NK de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que comprende: (...)”. A continuación, se presenta

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para producir células asesinas naturales (NK) diseñadas que comprende:	método para obtener células asesinas naturales (NK) modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende: (Pág. 3, Línea 18)	Un método para preparar una célula que comprende: (Pág. 60, Reiv. 40)
(a) obtener una población inicial de células NK;	Aislar células de sangre de cordón umbilical mediante la técnica de gradiente de densidad y purificar las células NK CD56+ con un kit (Pág. 3, Líneas 19 a 23)	Aislar células T primarias de células mononucleares de sangre periférica y cultivarlas en perlas (Pág. 53, Párr. [0241])
(b) cultivar la población inicial de células NK en presencia de células presentadoras artificiales (APC);	Co-cultivar las células NK con células Raji o células K562 que expresan IL-21 y CD137 enlazado a la membrana (Pág. 4, Líneas 2 a 6)	No se menciona
(c) introducir un vector de expresión CAR y/o TCR en las células NK;	Transducir con un vector retroviral iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que incorpora el gen para CAR.19 y expresa IL-15 y un gen suicida inducible de caspasa 9 (iC9) y (Pág. 3, Líneas 29 a 33)	Contactar ex vivo con al menos un vector extracromosomal diseñado que comprende al menos una secuencia receptora exógena seleccionada de una (CAR) o un TCR (Pág. 61, Reiv. 50) y una segunda secuencia exógena y (Pág. 61, Reiv. 52)
(d) expandir las células NK en presencia de APC, obteniendo así células NK expandidas; y	Proliferar las células NK en un cultivo de 42 días empleando exclusión por azul de triptófano cada 3 días (Pág. 4, Líneas 6 a 10)	expandir la célula (Pág. 61, Reiv. 61)
(e) interrumpir la expresión de CISH en las células NK expandidas.	No se menciona	Al menos una delección de un gen endógeno (Pág. 60, Reiv. 30) en donde el gen endógeno es un punto de control inmune (Párr. [0098]) dentro de los que se encuentra la proteína citoquina inducible que contiene SH2 (CISH) (Párr. [0199])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 14, ya que divulga un método para obtener células asesinas naturales (NK) modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende: (Pág. 3, Línea 18) aislar células de sangre de cordón umbilical mediante la técnica de gradiente de densidad y purificar las células NK CD56+ con un kit (Pág. 3, Líneas 19 a 23), co-cultivar las células NK con células Raji o células K562 que expresan IL-21 y CD137 enlazado a la membrana (Pág. 4, Líneas 2 a 6), transducir con un vector retroviral iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que incorpora el gen para CAR.19 y expresa IL-15 y un gen suicida inducible de caspasa 9 (iC9) y (Pág. 3, Líneas 29 a 33) proliferar las células NK en un cultivo de 42 días empleando exclusión por azul de triptófano cada 3 días (Pág. 4, Líneas 6 a 10).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 14 y el método divulgado en D1, consiste en que el proceso de la solicitud comprende un paso (e) de interrumpir la expresión de CISH en las células NK.



Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque, la reivindicación no refiere de manera clara y mediante todas las características técnicas los ensayos y condiciones empleados en todas las etapas del proceso, toda vez que, (i) la solicitud no ha explorado cualquier mecanismo para la interrupción del gen CISH, (ii) ni ha explorado la introducción de cualquier vector viral que codifique cualquier CAR o cualquier TCR. Lo anterior porque las pruebas técnicas únicamente se refieren a métodos para producir células NK que comprenden: la transducción con el vector iC9.CAR19.CD28-zeta-2A-IL-15 que expresa un CAR anti-CD19 y una IL-15 y la interrupción del gen CISH mediante el sistema CRISPR/Cas9 y los ARN guía SEQ ID NO: 1 y 2; por tal razón no es posible asociar el proceso para la obtención de células NK diseñadas para expresar CAR 19, IL15 y no expresar CISH, con un proceso general como el contemplado en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, un método para preparar una célula que comprende: (Pág. 60, Reiv. 40) aislar células T primarias de células mononucleares de sangre periférica y cultivarlas en perlas (Pág. 53, Párr. [0241]), contactar ex vivo con al menos un vector extracromosomal diseñado que comprende al menos una secuencia receptora exógena seleccionada de un (CAR) o un TCR (Pág. 61, Reiv. 50) y una segunda secuencia exógena y (Pág. 61, Reiv. 52) expandir las células (Pág. 61, Reiv. 61), ya había sido divulgado en el documento D2, que menciona que las células pueden comprender adicionalmente la delección de un gen endógeno (Pág. 60, Reiv. 30) que es un punto de control inmune (Pág. 17, Párr. [0098]) dentro de los que se encuentra la proteína citoquina inducible que contiene SH2 (CISH) (Pág. 44, Párr. [0199]).

D2 también menciona que, la segunda secuencia exógena introducida puede comprender al menos una citoquina que es una interleucina IL-15, la interleucina IL-21 o cualquier combinación de estas (Pág. 4, Párr. [0025]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear una célula que comprenda una delección en un gen endógeno CISH como la de la célula del documento D2 en un método para obtener células asesinas naturales (NK) modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) como el divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que las células NK fueron aisladas de unidades de bancos de sangre de cordón umbilical (CB) (Pág. 5, Línea 27)

Las reivindicaciones dependientes 15 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 14, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Liu, E., <i>Leukemia</i>	1 a 31 y 38	Nivel inventivo
D2	WO2017123956	1 a 31 y 38	Nivel inventivo

Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

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° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015168		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/030721		3 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
03/05/2018				X					
Solicitante									
BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	40	Art. 15	-	Art. 20	32 a 37, 39 y 41 a 54	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 31 y 38
Palabras clave utilizadas	CHIMERIC ANTIGEN RECETPRO, GENE DETING GENE SILENCING, CAR19, IL-15, IL-21, CISH, CYTOKINE INDUCIBLE SH2-CONTAINING PROTEIN
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/47, C07K 14/54, C07K 14/705

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
SIPI	CO NC2021/0012719	27/09/2021	-	-	A
	CO NC2021/0013127	30/09/2021	-	-	
	CO NC2021/0014353	26/10/2021	-	-	
ISA EPO CN	US2017067021	09/03/2017	-	-	A
	WO2017123956	20/07/2017	1 a 31 y 38	(Pág. 60, Reiv. 30), (Pág. 60, Reiv. 40), (Pág. 53, Párr. [0241]), (Pág. 61, Reiv. 50), (Pág. 61, Reiv. 52), (Pág. 60, Reiv. 30), (Pág. 17, Párr. [0098]), (Pág. 44, Párr. [0199]), (Pág. 4, Párr. [0025]).	Y
	WO2017205810	30/11/2017	-	-	A
	WO2017023801	09/02/2017	-	-	
	WO2018195339	25/10/2008	-	-	
	WO2020205359	08/10/2020	-	-	
	WO2017100861	22/06/2017	-	-	
	WO2017123556	20/07/2017	-	-	
	WO2018081470	03/05/2018	-	-	
	Liu, E.	2018	1 a 31 y 38	(Pág. 2, Líneas 35 a 40), (Pág. 10, Líneas 19 a 21), (Pág. 3, Línea 18), (Pág. 3, Líneas 19 a 23), (Pág. 4, Líneas 2 a 6), (Pág. 3, Líneas 29 a 33), (Pág. 4, Líneas 6 a 10), (Pág. 5, Línea 27)	Y
	Guillerey, C	2016	-	-	A
Torikai, H.,	2016	-	-		



Oficio N° 1041 de 23 de enero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015168

	Khor, C. C.,	2010	-	-
1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., Orange, J., Wan, X., Lu, X., Reynolds, A., Gagea, M., Banerjee, P., Cai, R., Bdaiwi, M. H., Basar, R., Muftuoglu, M., Li, L., Marin, D., Wierda, W., Keating, M., Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. <i>Leukemia</i> , 32(2), 520–531. https://doi.org/10.1038/leu.2017.226			
	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Guillerey, C., Huntington, N. D., & Smyth, M. J. (2016). Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. <i>Nature Immunology</i> , 17(9), 1025–1036. doi:10.1038/ni.3518		
	O	Torikai, H., & Cooper, L. J. (2016). Translational Implications for Off-the-shelf Immune Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 24(7), 1178–1186. https://doi.org/10.1038/mt.2016.106		
	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	Khor, C. C., Vannberg, F. O., Chapman, S. J., Guo, H., Wong, S. H., Walley, A. J., Vukcevic, D., Rautanen, A., Mills, T. C., Chang, K. C., Kam, K. M., Crampin, A. C., Ngwira, B., Leung, C. C., Tam, C. M., Chan, C. Y., Sung, J. J., Yew, W. W., Toh, K. Y., Tay, S. K., ... Hill, A. V. (2010). CISH and susceptibility to infectious diseases. <i>The New England journal of medicine</i> , 362(22), 2092–2101. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905606		
(2) Categorías de documentos citados				
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.				
Fecha del reporte de búsqueda: (23/01/2024)				