

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Señores
XYPHOS BIOSCIENCES INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES NKG2D NO NATURALES QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/059846
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/755,776 5 de noviembre 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 12 de enero de 2024 bajo el número NC2021/0007302, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseñar un receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de mamífero de un átomo o molécula heteróloga unida a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, que no active ni señalice directamente dicha célula.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor NKG2D modificado no natural, en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de enero de 2024 bajo el número NC2021/0007302.

4. 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.”

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 13 y 14 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero, comprendiendo el método administrar a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado, en el que el receptor NKG2D modificado no activa ni envía señales directamente a la célula de mamífero cuando se une al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado. Dicha metodología al no encabezarse en términos de un proceso *in vitro*, incluiría dentro de su alcance la administración de un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado, a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado, en donde esta podría encontrarse directamente en un sujeto, lo cual equivale a un método de tratamiento, que está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

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: "RECEPTORES NKG2D MODIFICADOS QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN".

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 porque presentan errores tipográficos en razón a que menciona *"Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 73 y/o residuo 120 dentro del ectodominio NKG2D"*, en lugar de indicar adecuadamente que dicho receptor comprende *"(...) una mutación en el residuo 75 y/o residuo 122 dentro del ectodominio NKG2D"* para referirse a las posiciones dentro del ectodominio de NKG2D que son equivalentes a las posiciones Y152 y Y199 en el NKG2D humano. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.
- La reivindicación 1 no es clara porque no define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo caracteriza o mencionando el tipo de mutación de aminoácidos

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

puntual (sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos) que se realiza en los residuos 75 y/o residuo 122, en donde, en el caso particular de una sustitución de aminoácidos, se debe indicar el residuo aminoácido donde se lleva a cabo dicha modificación, y el correspondiente aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de aminoácidos referencia. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas de la molécula reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de que este está “(...) *Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 73 y/o residuo 120 dentro del ectodominio NKG2D (...)*”, definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a la capacidad del receptor para no activar ni señalizar directamente una célula de mamífero. Aunado a lo anterior, el receptor NKG2D modificado se encuentra definido en términos de los resultados que se pretenden alcanzar que dan cuenta de la actividad de dicha molécula, en razón a que se menciona que dicha molécula “(...) *en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, y en donde el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica*”. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los receptores NKG2D modificados no naturales que se encuentren soportados en la descripción.
- Las reivindicaciones 2 a 5, 7 y 9 no son claras porque definen un receptor NKG2D en términos de que “(...) *un átomo (...) unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D (...)*”, que resulta en una afirmación incoherente desde el punto de vista biotecnológico, en razón a que un único átomo no podría ser capaz de generar algún tipo de efecto técnico sobre el receptor NKG2D tal como activar o señalizar la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero, sino que será una molécula heteróloga, formada por múltiples átomos, tales como las citocinas, quimiocinas, linfocinas, citotoxinas entre otras, las que ayudaran a generar dicho propósito. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y eliminar la referencia a “átomo” de las mencionadas reivindicaciones.
- La reivindicación 6 no es clara porque no indica específicamente cual es el dominio coestimulante que se encuentra unido al receptor NKG2D modificado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes e incluir el dominio coestimulante puntual que se encuentra unido al receptor NKG2D modificado.

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

Página 3 de 14

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

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.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”

Lo anterior porque, se reclama cualquier receptor NKG2D modificado no natural que comprende cualquier mutación en el residuo 75 y/o cualquier mutación en el residuo 122 dentro del ectodominio NKG2D caracterizado por cualquier estructura aminoácida, en donde el receptor NKG2D modificado tiene unido cualquier dominio coestimulante; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B y 18). En particular, se demostró que las variantes de eNKG2D eNKG2D5 (SEQ ID NO: 25 - Y152A/Y199F), eNKG2D7 (SEQ ID NO: 27 - Y152S/Y199F), eNKG2D8 (SEQ ID NO: 28 - Y152T/Y199F), y eNKG2D9 (SEQ ID NO: 29 - Y152V/Y199F) habían reducido o abolido la unión a ULBP2, MICwed, y MicAbodies basados en MIC25 mediante un análisis biofísico de la unión de variante de eNKG2D a ligandos con interferometría de biocapa (BLI) utilizando el sistema Octet FortéBiopor y ELISA (Figs. 19 y 20). Además, los eNKG2D 5, 7 y 8 tuvieron la menor cantidad de agregación, lo que sugiere un ensamblaje de proteína más robusto después de la expresión de 293T (Fig. 18). Aunado a lo anterior, se generaron células T CAR construidas con un receptor quimérico que despliega el ectodominio de NKG2D.AF no natural, en donde, particularmente se construyeron CAR con el NKG2D.wt natural (SEQ ID NO: 135), NKG2D.YA no natural (SEQ ID NO: 18 y 137), o el NKG2D.AF no natural (SEQ ID NO: 25 y 139) que se expresaron en células T positivas para CD8 humana primaria utilizando transducción lentiviral. Células diana de HeLa se precargaron con calceína y se expusieron a células de CD8 de NKG2D.wt-CAR, NKG2D.YA-CAR, o NKG2D.AF-CAR. Las células de CD8 transducidas tanto por NKG2D.YA como por NKG2D.AF-CAR demostraron muy poca lisis de células HeLa naturales incluso en relaciones de E:T altas, un nivel de actividad que está a la par de las células T de CD8 no transducidas. Sólo las células T de CD8 de NKG2D.wt-CAR lisaron significativamente las células HeLa. Hay alguna aniquilación adicional en la relación de E: T alta con células NKG2D.YA-CAR, pero esto es inexistente con células de NKG2D.AF-CAR que muestran que la doble mutación Y152A/Y199F vuelve a NKG2D aún más inerte que la mutación Y152A individual (Ejemplo 6, Fig. 11).

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de noviembre 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
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

D1	WO2017024131	“Insertable variable fragments of antibodies and modified α1-α2 domains of NKG2D ligands, and non-natural NKG2D ligands that bind non-natural NKG2D receptors”	09 de febrero de 2017
D2	Culpepper D. J. et al., Mol Immunol.	“Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions”	01 de enero de 2012

D1¹ divulga la producción de polipéptidos que tienen propiedades de unión a antígeno específicas de dominios Fv, por ejemplo, fragmentos variables insertables de anticuerpos y dominios α1-α2 modificados de ligandos NKG2D (Resumen).

D2² divulga una gama enfocada de alteraciones estructurales de las tirosinas del receptor NKG2D, en donde se midió la afinidad de unión y la termodinámica con tres ligandos proteicos diferentes. Los resultados de las interacciones del ligando NKG2D comparan el efecto hidrofóbico en esta interfaz con los efectos hidrofóbicos observados para los mutantes de tirosina HyHEL-63 que interactúan con HEL y T-mod que interactúan con mutantes de tirosina peptídica (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. 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 (NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024) refiere a: “Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 73 y/o residuo 120 dentro del ectodominio NKG2D, en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios α1-α2 modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 75 y/o residuo 122 dentro del ectodominio NKG2D.	Receptor NKG2D doble mutante que comprende las sustituciones Y152A y Y199A (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14). La tirosina (Y) 152 y la tirosina (Y) 199 en NKG2D humano, son equivalentes a las posiciones 75 y 122 del ectodominio de NKG2D
el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo	el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14).

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

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017024131A1/en?q=WO2017024131>

²Culpepper D. J. et al., 2012. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. Mol Immunol. 48(4): 516–523. Recuperado desde: doi:10.1016/j.molimm.2010.10.007.



Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Adicionalmente, D1 menciona ectodominios de receptores NKG2D naturales y no naturales que se unen a dominios al-a2 naturales y no naturales de fusiones ligando NKG2D-Fc. La forma natural del ectodominio de NKG2D (SEQ ID NO.:75) fue capaz de unirse a todas las fusiones del dominio al-a2-Fc analizadas (Fig. 18, Panel A). El ligando del dominio al-a2 MIC-v25 no natural se unió con la mayor afinidad ($EC_{50} = 14 \text{ nM}$), que fue 8 veces mejor que MICwed y más de 100 veces mejor que todos los ligandos del dominio al-a2 naturales probados (Figura 18, Panel A). Todos los ligandos probados, tanto los dominios al-a2 naturales como los no naturales, perdieron la unión a los receptores mutantes NKG2D Y199A (SEQ ID NO.:81; Fig. 18, Panel B) y al doble Y152A más Y199A (SEQ ID N.:82; Fig. 18, Panel D). Sin embargo, de todos los ligandos del dominio al-a2 naturales y no naturales probados, solo el dominio $\alpha 1\text{-}\alpha 2$ no natural (SEQ ID NO.:57) de MICv25-Fc (SEQ ID NO.:86) conservó la unión al Ectodominio NKG2D mutante Y152A (SEQ ID NO.:80) con una EC_{50} de 50 nM (Figura 18, Panel C) (Páginas 44 y 45, Párr. [0095]).

Por otro lado, D1 menciona un dominio al-a2 modificado, no natural, de una molécula de ligando de NKG2D natural que comprende al menos un 80% de identidad con el dominio al-a2 natural, en el que el dominio al-a2 modificado tiene uno o más aminoácidos del dominio al-a2 natural reemplazados y, en donde la modificación aumenta su afinidad de unión a un ectodominio del receptor NKG2D no natural, en donde el ectodominio del receptor NKG2D no natural tiene una afinidad por los ligandos NKG2D naturales que es menor que la afinidad del ectodominio del receptor NKG2D natural por los ligandos NKG2D naturales. Aunado a lo anterior, se indica que el ectodominio del receptor NKG2D no natural está unido a una célula de mamífero, en el que la célula es un linfocito humano (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16).

Por otra parte, D1 divulga células CAR-T o CAR-NK compuestas de ectodominios de receptores NKG2D no naturales que no se unen o sólo se unen pobremente a ligandos NKG2D naturales, por lo cual, no estarán sujetas a la forma de activación anterior y, por tanto, no serán toxigénicas como una célula que expresa un CAR basado en un receptor natural NKG2D. Además, los ectodominios de receptores NKG2D no naturales en las células no estarán sujetos a regulación negativa por parte de ligandos NKG2D naturales en un formato soluble o en células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) (Página 23, Párr. [0055]). Los NKG2D-CAR comprenden dominios coestimulantes tales como 4-1BB/CD3 zeta y fusionan los respectivos ectodominios de NKG2D con la región bisagra de CD8 de CAR (Fig. 25).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 y 12 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. 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 11 (NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024) refiere a: “El receptor NKG2D modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 18-35”. 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
Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 75 y/o	Receptor NKG2D doble mutante que comprende las sustituciones Y152A y Y199A (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14).	Receptor NKG2D doble mutante que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones Y152 y Y199 (Página 4, Párr. 4).



Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

residuo 122 dentro del ectodominio NKG2D.	La tirosina (Y) 152 y la tirosina (Y) 199 en NKG2D humano, son equivalentes a las posiciones 75 y 122 del ectodominio de NKG2D	
el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo	el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14).	el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo (Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos).
El receptor NKG2D modificado comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.	Variante no natural del receptor NKG2D humano caracterizada por la SEQ ID NO: 82 (Página 43, Párr. [0093]).	En una construcción de NKG2D humano correspondiente al dominio extracelular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp, Ser, Phe, Ile, Leu, Val y Ala (Página 4, Párr. 4).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11, ya que divulga ectodominios de receptores NKG2D naturales y no naturales que se unen a dominios al-a2 naturales y no naturales de fusiones ligando NKG2D-Fc. La forma natural del ectodominio de NKG2D (SEQ ID NO.:75) fue capaz de unirse a todas las fusiones del dominio al-a2-Fc analizadas (Fig. 18, Panel A). El ligando del dominio al-a2 MIC-v25 no natural se unió con la mayor afinidad (EC50 = 14 nM), que fue 8 veces mejor que MICwed y más de 100 veces mejor que todos los ligandos del dominio al-a2 naturales probados (Figura 18, Panel A). Todos los ligandos probados, tanto los dominios al-a2 naturales como los no naturales, perdieron la unión a los receptores mutantes NKG2D Y199A (SEQ ID NO:81; Fig. 18, Panel B) y al doble Y152A más Y199A (SEQ ID N.:82; Fig. 18, Panel D). Sin embargo, de todos los ligandos del dominio al-a2 naturales y no naturales probados, solo el dominio α1-α2 no natural (SEQ ID NO:57) de MICv25-Fc (SEQ ID NO.:86) conservó la unión al Ectodominio NKG2D mutante Y152A (SEQ ID NO.:80) con una EC50 de 50 nM (Figura 18, Panel C) (Páginas 44 y 45, Párr. [0095]).

Por otro lado, D1 menciona un dominio al-a2 modificado, no natural, de una molécula de ligando de NKG2D natural que comprende al menos un 80% de identidad con el dominio al-a2 natural, en el que el dominio al-a2 modificado tiene uno o más aminoácidos del dominio al-a2 natural reemplazados y, en donde la modificación aumenta su afinidad de unión a un ectodominio del receptor NKG2D no natural, en donde el ectodominio del receptor NKG2D no natural tiene una afinidad por los ligandos NKG2D naturales que es menor que la afinidad del ectodominio del receptor NKG2D natural por los ligandos NKG2D naturales. Aunado a lo anterior, se indica que el ectodominio del receptor NKG2D no natural está unido a una célula de mamífero, en el que la célula es un linfocito humano (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16).

Por otra parte, D1 divulga en particular un receptor NKG2D modificado caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 la cual presenta un 98.6% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 que caracteriza el receptor NKG2D modificado de la invención (Alineamiento 1). En este punto vale decir, que la SEQ ID NO: 82 comprende las mismas sustituciones de aminoácidos Y152A y Y199A realizadas por el solicitante en el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 20 (Fig. 18 – Descripción).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment



Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

```
D1_S82      EPHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHENSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDE      60
SOLICITUD_S20 -----FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDE      39
                *****
                (posición Y75 equivalente a Y152 en NKG2D humano)
D1_S82      SKNWYESQASCM SQNASLLKVYSKEDQDLLKLKLSAHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSP      120
SOLICITUD_S20 SKNWYESQASCM SQNASLLKVYSKEDQDLLKLKLSAHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSP      99
                *****
                (posición Y122 equivalente a Y199 en NKG2D humano)
D1_S82      NLLTIIEMQKGDALYASSFKG IENCSTPNTYICMQRTV      160
SOLICITUD_S20 NLLTIIEMQKGDALYASSFKG IENCSTPNTYICMQRTV      139
                *****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

```
1: D1_S82      100.00   98.56
2: SOLICITUD_S20 98.56  100.00
```

Alineamiento N° 1: Entre el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 20 de la solicitud y el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 82 de D1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 11 y el receptor NKG2D modificado divulgado en D1, consiste en que la SEQ ID NO: 82 difiere en 1.4% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 20 del receptor NKG2D modificado reclamado en la presente invención.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un receptor NKG2D modificado (SEQ ID NO: 20) que comprende las mutaciones Y152A y Y199A proporcione un receptor NKG2D modificado con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 82 divulgado en dicha anterioridad, demostró su capacidad para unirse a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D (Ejemplo 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el receptor NKG2D modificado conocido en D1 con el fin de proporcionar un receptor NKG2D modificado alternativo?

Sin embargo, las metodologías para producir un receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D, ya están divulgadas en D2 que se refiere a la producción de mutantes NKG2D mediante mutagénesis dirigida utilizando el kit Quikchange II (Stratagene). Los dominios extracelulares de NKG2D y sus ligandos se produjeron como se describe para MICA (Li, Morris *et al.*, 2001), MICB (Holmes, Li *et al.*, 2002) y NKG2D y MICdesign (MICN69W_K152E_K154D) (Lengyel, Willis *et al.*, 2007). Brevemente, se indujo la expresión de genes recombinantes en células BL21-DE3, produciendo cuerpos de inclusión que se lavaron con detergente y se solubilizaron en urea 8 M, luego se replegaron mediante diálisis gradual en soluciones de urea más diluidas. El NKG2D replegado se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, mientras que las proteínas MIC se purificaron mediante cromatografía de níquel-NTA debido a una etiqueta C-terminal 6xHis diseñada en la construcción cristalina. Las proteínas resultantes se purificaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño y se confirmó una pureza >95 % con geles SDSPAGE. La concentración de proteína se determinó mediante el ensayo BCA (Thermo Scientific) y/o la absorbancia de 280 nm de un espectrómetro Nanodrop UV-Vis. Los dos métodos de determinación de la concentración de proteínas coincidieron en un margen del 10% (Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos).

Por otro lado, D2 menciona la producción de receptores NKG2D humanos mutantes correspondiente, al dominio extracelular. En particular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp para investigar cómo la forma y la posición del enlace

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

de hidrógeno afectan la afinidad, Ser para mantener y reposicionar el hidroxilo Tyr, y Phe, Ile, Leu, Val y Ala para probar los resultados de residuos hidrofóbicos de diferentes tamaños. Debido a que NKG2D es homodimérico, cada variante es un mutante doble que contiene mutaciones simétricas en ambos semisitios. Se produjeron catorce mutantes recombinantes en *E. coli* y se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico y exclusión por tamaño (Página 4, Párr. 4 - Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir un receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D del D2 y la variante no natural del receptor NKG2D humano caracterizada por la SEQ ID NO: 82 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017024131	1 a 10 y 12	Novedad
D1	WO2017024131	11	Nivel inventivo
D2	Culpepper D. J. et al., <i>Mol Immunol.</i>	11	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Con el fin de contribuir al proceso, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 8 de manera que ahora sea dependiente de la reivindicación 1. Además, dado que la nueva reivindicación 1 establece tanto de los dominios del receptor como las posiciones de las mutaciones incluidas en el mismo, el objeto de la presente solicitud ahora se reclama en términos de sus características técnicas esenciales. Por ende, el solicitante respetuosamente pide al examinador reevaluar la objeción con respecto a la claridad de la reivindicación 8 (...)”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el receptor NKG2D modificado reclamado en la reivindicación independiente de producto, no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida exacta que lo caracteriza (SEQ ID NO: 18 a 35) o mencionando el tipo de mutación de aminoácidos puntual (sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos) que se realiza en los residuos 75 y/o residuo 122, en donde, en el caso particular de una sustitución de aminoácidos, se debe indicar el residuo aminoácido donde se lleva a cabo dicha modificación, y el correspondiente aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de aminoácidos referencia. Aunado a lo anterior, la reivindicación independiente de producto no presenta sustento en la descripción porque define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de que este está *“(...) Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 73 y/o residuo 120 dentro del ectodominio NKG2D (...)”*, definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a la capacidad del receptor para no activar ni señalar directamente una célula de mamífero. Finalmente, el receptor NKG2D



Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

modificado se encuentra definido en términos de los resultados que se pretenden alcanzar que dan cuenta de la actividad de dicha molécula, en razón a que se menciona que dicha molécula “(...) *en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, y en donde el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica*”. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Considerando lo anterior, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente de producto se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales del receptor NKG2D modificado reclamado en la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por estas razones, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para el producto reclamado en la reivindicación independiente, y en consecuencia la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “*Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a receptores de NKG2D modificados con características estructurales concretas.*”

En este sentido me permito resaltar que las reivindicaciones se han modificado para enumerar las características estructurales asociadas a la actividad citada en las reivindicaciones. Los ejemplos 3, 5 y 7 demuestran que los receptores NKG2D modificados que tienen las modificaciones citadas son eficaces como receptores sustitutos. Además, es importante resaltar que la descripción proporciona un amplio soporte para todo el alcance de la modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio por lo que amablemente se solicita que el rechazo sea retirado.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para reproducir la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el receptor NKG2D modificado, se abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales para dicha molécula las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a la capacidad de que el receptor no active ni señalice directamente una célula de mamífero. En este sentido, esta Oficina le reitera al solicitante que, como se evidencia en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica para la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35, las cuales evidencian sustituciones de aminoácidos puntuales en las posiciones Y152 y Y199 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B y 18). En particular, se demostró que las variantes de eNKG2D eNKG2D5 (SEQ ID NO: 25 - Y152A/Y199F), eNKG2D7 (SEQ ID NO: 27 - Y152S/Y199F), eNKG2D8 (SEQ ID NO: 28 - Y152T/Y199F), y eNKG2D9 (SEQ ID NO:

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

29 - Y152V/Y199F) habían reducido o abolido la unión a los ligandos de NKG2D ULBP2, MICwed, y MicAbodies basados en MIC25 mediante un análisis biofísico de la unión de variante de eNKG2D a ligandos con interferometría de biocapa (BLI) utilizando el sistema Octet FortéBiopor y ELISA (Figs. 19 y 20). En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el receptor NKG2D modificado contemplado en la reivindicación independiente de producto, se puede predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud porque dicho documento también divulga un receptor NKG2D mutante no natural con las sustituciones Y152A y Y199A.*

Si bien el solicitante manifiesta respetuosamente no estar de acuerdo, la reivindicación 8 ha sido modificada para depender de la reivindicación 1, que establece que la mutación del receptor NKG2D se da en los residuos 73 y 120, las cuales no corresponden a las mutaciones divulgadas en el documento D1.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486”.

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por novedad se mantiene, dado que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, D1 menciona un receptor NKG2D doble mutante que comprende las sustituciones Y152A y Y199A (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14), las cuales, como lo menciona el mismo solicitante en el capítulo descriptivo, corresponden a posiciones de aminoácidos equivalentes a los residuos 73 y 120 del ectodominio de NKG2D (figura 1A, SEQ ID NO:17). No obstante, vale aclarar, que dicha numeración es incorrecta por parte del solicitante, en razón a que, como se muestra en la Fig. 1A, la Y152 y la Y199 de las SEQ ID NO: 17 (NKG2D.wt natural); SEQ ID NO: 18 (NKG2D.YA no natural); y la SEQ ID NO: 25 (NKG2D.AF no natural) equivalen a los residuos 75 y 122 dentro del ectodominio NKG2D. Así las cosas, y en ausencia de características técnicas esenciales estructurales puntuales que permitan diferenciar el receptor NKG2D modificado reclamado en la presente solicitud, del estado de la técnica, la objeción por novedad es completamente pertinente a la luz de las enseñanzas de D1.

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la reivindicación 11 modificada (Radicado N° NC2021/0007302 del 12 de enero de 2024), que incluye la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1/D2, tal y como se muestra en detalle en el numeral 7.2 del presente Oficio.

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.

Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

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° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007302		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059846		5 de noviembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 05/11/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante XYPHOS BIOSCIENCES INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	13 y 14	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 12					
Palabras clave utilizadas				Non-natural NKG2D mutant, Non-natural nkg2d receptors, non-natural α1-α2 domains of NKG2D ligands, modified NKG2D receptor, SEQ ID NO: 18-35.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 14/705, C07K 14/74, A61K 35/17, A61P 35/00					
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	NC2020/0010345	21/08/2020	-	-			A		
	NC2020/0013140	21/10/2020	-	-			A		
ISA/US/CN	WO2007066109	14/06/2007	-	-			A		
	US2017204372	20/07/2017	-	-			A		
	US2018134765	17/05/2018	-	-			A		
CN	US2016159882	09/06/2016	-	-			A		
	CN107810267	16/03/2018	-	-			A		
PatBase/EPO	WO2017024131	09/02/2017	1 a 10 y 12	(Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14). (Página 23, Párr. [0055]). (Páginas 44 y 45, Párr. [0095]). (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16). (Fig. 25).			X		
EPO	WO2017136818	10/08/2017	-	-			A		
	WO2018183385	04/10/2018	-	-			A		
	Culpepper D. J. et al., <i>Molecular Immunology</i>	01/01/2012	11	(Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos). (Página 4, Párr. 4 - Resultados).			Y		
PatBase	WO16100375	23/06/2016	-	-			A		
	WO17136818	10/08/2017	-	-			A		
	US2006280755	14/12/2006	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Culpepper D. J. et al., 2012. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. <i>Molecular Immunology</i> , 20110101 PERGAMON, GB. Vol: 48, Nr: 4, Page(s): 516 – 523. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589010005870 .							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									



Oficio N° 2166 de 6 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

“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)	

