

P- 2020/54439

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0016105**Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITÄT ZÜRICH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad UNIVERSITÄT ZÜRICH, domiciliada en Zürich, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **20939** notificado electrónicamente el 21 de diciembre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga el pasado 15 de marzo de 2024, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de doce (12) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 31 de octubre de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la redacción de las reivindicaciones especificando que los fragmentos, derivados y variantes de empalmes son inmunodominantes. De esta forma, las reivindicaciones se refieren ahora a "*fragmento inmunodominante*", "*derivado inmunodominante*" y "*variante de empalme inmunodominante*". Esta modificación encuentra soporte a lo largo de la descripción, en donde se detalla que la invención se basa en la identificación de

antígenos inmunodominantes (por ejemplo, página 7, penúltimo párrafo). También se describe que el fragmento, el derivado y la variante de corte y empalme son preferiblemente inmunodominantes en la página 10, líneas 26-28 y 33-34, y página 11, línea 21. Además, a lo largo de la descripción se divulga cómo se puede probar la inmunodominancia, por ejemplo, en la página 13, líneas 34 a 36, o en la sección que comienza en la página 46, línea 13, y se extiende a las páginas siguientes.

- 1.2** Además, la lista de posibles portadores de la reivindicación 1 fue modificada para eliminar la opción de que dicho portador sea una proteína.
- 1.3** La reivindicación 9 fue reformulada como una reivindicación independiente según lo solicitado por el Examinador.
- 1.4** La reivindicación 10 fue reformulada para indicar los pasos del método. Esta modificación encuentra soporte en la página 45, líneas 33 a 36.
- 1.5** Se añadió una reivindicación 12 dirigida a una composición farmacéutica que comprende el portador o la proteína o el fragmento de acuerdo con la invención. Esta reivindicación encuentra soporte en el conjunto originalmente presentado y en la sección 14, denominada *Inducción de Tolerancia in vivo con Péptidos Mielina en un Ensayo de Fase Ib*, en donde se describe la obtención de composiciones inyectables que comprenden glóbulos rojos fijados en EDC acoplados a péptidos.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un número de cláusulas menor que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si el examinador considera que aún existen motivos que impidan la concesión de la solicitud, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual se anexa el respectivo pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en la **Resolución 59669** de 2020.

3. No es una invención

El examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 8 y 11 no son consideradas una invención según lo establece el Art. 15 literal b) de la decisión 486 del 2000. Esto debido a que, de acuerdo con la opinión del examinador, las reivindicaciones hacen referencia a material biológico tal como se encuentra en la naturaleza.

Específicamente, el examinador señala que, la evidencia técnica de la solicitud no incluye ninguna característica técnica esencial estructural que diferencie las proteínas o fragmentos de las mismas, de la materia de origen natural o aislada de la naturaleza. Como ejemplo de lo anterior, se presenta un alineamiento que establece un 100% de identidad entre la secuencia SEQ ID NO:1 y el gen que codifica GDP-L-fucosa sintasa de Homo sapiens de la base de datos del NCBI, Genbank, número de acceso: NP001304712.1.

En ese sentido, es pertinente reiterar que las reivindicaciones fueron modificadas añadiendo "inmunodominante" a los términos "fragmento", "derivado" y "variante de empalme", es decir, las nuevas reivindicaciones se refieren a "fragmento inmunodominante", "derivado inmunodominante" y "variante de empalme inmunodominante". Lo anterior, teniendo en cuenta que, a lo largo de la descripción se

detalla que la invención se basa en la identificación de antígenos inmunodominantes. Adicionalmente, el solicitante desea resaltar que las opciones para el portador contempladas en la reivindicación 1 fueron restringidas de modo que ya no incluyen la opción de que el portador sea una "proteína".

Por lo tanto, el solicitante sostiene que, contrario a lo mencionado por el examinador, las reivindicaciones modificadas contienen elementos diferenciadores que permiten separarlo de la materia como se encuentra en la naturaleza, toda vez que no se refieren a las proteínas GDP-L-fucosa sintasa o de la familia de proteínas RASGRP, o sus fragmentos y variantes inmunodominantes, de forma aislada. Por el contrario, se reclaman portadores (tales como glóbulos rojos, lípidos, glicolípidos, gránulos, nanopartículas, partículas similares al virus (VLP), y moléculas de azúcar) que los incluyen.

Por ejemplo, el solicitante desea señalar que un glóbulo rojo que comprenda una de las proteínas reivindicadas (o fragmentos, etc.) no es materia tal como se encuentra en la naturaleza, ya que los glóbulos rojos no poseen núcleo (y en consecuencia no contiene ADN) y la proteína principal es la hemoglobina. Por lo tanto, no hay razón para creer que un glóbulo rojo pueda comprender cualquiera de las proteínas citadas (o fragmentos, etc.).

Por último, el solicitante desea resaltar que, como se mencionó en las respuestas previamente presentadas, la invención de la presente solicitud no se limita al aislamiento de materia como está en la naturaleza, todo lo contrario, se relaciona con la identificación y caracterización de proteínas y péptidos inmunodominantes de GDP-L-fucosa sintasa y de la proteína de la familia RASGRP con función terapéutica en la esclerosis múltiple, los cuales demostraron efectos técnicos relacionados con la tolerancia en tejido cerebral aislado de pacientes con esclerosis múltiple (clon TCC21.1 y clon TCC14). Además, la presente solicitud divulga pruebas de tolerancia *in vivo*, en donde se evaluó la respuesta en pacientes a la inyección de glóbulos rojos acoplados a péptidos de acuerdo con la invención. Por lo tanto, el portador de la presente solicitud si se refiere a una invención.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que se reconsidere la objeción en este sentido y continuar con el estudio de patentabilidad para el portador divulgado en la solicitud.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1** El examinador asegura que las reivindicaciones 9 y 10 carecen de claridad porque se refieren a un método de manufactura, pero dependen de reivindicaciones que hacen referencia a un producto.

En ese sentido, aun cuando el solicitante no comparte la opinión del examinador, y únicamente para contribuir al proceso, la reivindicación 9 fue modificada de modo que ahora menciona las características estructurales del portador y las proteínas, fragmentos y variantes comprendidas por el mismo. Además, la reivindicación 9 fue modificada de modo que ahora señala de forma puntual las etapas del método reclamado. Por su parte, la reivindicación 10 fue modificada de modo que ahora incluye una primera etapa en la que se aíslan las células T.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 9 y 10 incluyen las características técnicas esenciales que definen los métodos reclamados.

- 4.2** La reivindicación 9 también fue objetada debido a que menciona un método para fabricar un glóbulo rojo sin incluir las características técnicas esenciales de dicho método. Es decir, sin definir adecuadamente la proteína, el agente de acoplamiento, el péptido de biotina-PLP, entre otros.

Sin estar de acuerdo con el examinador, pero con el objetivo de superar la objeción, el solicitante ha modificado la reivindicación 9 para aclarar las características estructurales del portador y las proteínas que este comprende. Además, se aclaró que el agente de acoplamiento corresponde a ECDI/EDC. Además, es importante resaltar que los pasos fueron redactados nuevamente en subpárrafos para enumerar los pasos del método.

Con respecto al argumento del Examinador de que la biotina también tendría que mencionarse como reactivo de acoplamiento, el solicitante desea aclarar que la biotina en el Ejemplo 12 (Figura 13) sólo se ha acoplado al péptido PLP1 para detectar si el acoplamiento tuvo éxito, por lo tanto, no es necesaria para el acoplamiento *per se*. Además, tal como lo comprendería la persona normalmente versada, existen diversas metodologías para realizar esta detección, y, a pesar de que en este ejemplo la detección se realizó utilizando estreptavidina conjugada con fluoróforo, esto no implica que sea la única manera de llevar a cabo la detección, ni mucho menos que la materia deba restringirse a dicha metodología.

Por lo tanto, el solicitante desea resaltar que las condiciones y etapas incluidas en la nueva reivindicación 9 son suficientes para caracterizar el método reclamado de forma clara y autosuficiente.

4.3 Por otra parte, desde la perspectiva del examinador, la reivindicación 9 y 10 carece de claridad y sustento en la descripción debido a que se refiere a un rango de concentraciones y de tiempos de incubación que no están sustentados. Por otra parte, el examinador considera que la descripción únicamente presenta sustento para concentraciones de EDC de 10mg/ml y un tiempo de incubación de 60 minutos.

Con respecto a la sugerencia para limitar la concentración de EDC y el tiempo de incubación del acoplamiento para que estén en consonancia con los ejemplos, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo.

Es importante señalar que, al mencionar que la concentración es "inferior a 15 mg/ml" la reivindicación está limitando el alcance de la materia reclamada de forma clara y de

acuerdo con generalización razonable de la condición específica del ejemplo (que menciona una concentración de 10 mg/ml). De otro lado, con respecto al tiempo de incubación, el solicitante desea resaltar que, como la persona normalmente versada podría comprender, dicha característica puede variar en función de la reacción de acoplamiento. Además, la persona normalmente versada en la materia conoce que existen distintas metodologías para determinar fácilmente si la reacción de acoplamiento ha tenido éxito (por ejemplo, el acoplamiento de un péptido con una bionina), y, por lo tanto, restringir la solicitud a un único tiempo de incubación sería una limitación indebida, pues impediría al solicitante obtener protección sobre la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y permitiría que cualquier interesado empleara el método por medio de cambios sencillos en las condiciones experimentales.

Además, el solicitante quiere enfatizar que la descripción divulga valores concretos para dichas condiciones, lo que significa que esos parámetros fueron considerados en el proceso de investigación y la persona normalmente versada en la materia podría referirse a la descripción en caso de requerir alguna claridad adicional.

Por último, me permito resaltar que, de acuerdo con la legislación actual, las realizaciones preferidas o los ejemplos proporcionados en la descripción no deberían ser empleados como una forma para restringir las condiciones o rangos incluidos en las reivindicaciones. Por el contrario, los ejemplos de la descripción son modalidades ilustrativas que sirven para mostrar cómo funciona el método reclamado, que debe corresponder a una razonable generalización del mismo. En ese sentido, me permito resaltar el contenido de la Guía de Examen de Patentes de 2014, donde se menciona:

" En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que sean bien conocidos, sino que deberá divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona. Este requisito se

entenderá superado con la divulgación de una razonable generalización de los ejemplos más representativos de la invención" (Pág. 91, énfasis añadido).

Por tanto, las actuales reivindicaciones serían completamente claras para una persona normalmente versada en la materia, pues están completamente respaldados por los ejemplos de la descripción, que son una guía para la realización adecuada de los métodos de la invención.

4.4 Adicionalmente, el examinador considera que la reivindicación 10 carece de claridad, debido a que no está caracterizado con todas sus características técnicas esenciales, es decir no menciona todas las etapas o condiciones técnicas que definen el método y permiten su reproducción. Por el contrario, dicha reivindicación incluye solo una etapa sin incluir la estructura del péptido, el índice y los parámetros del ensayo considerados para medir dicha reactividad y establecer una respuesta como positiva en la reactividad de las células T.

A este respecto, es deseo del solicitante enfatizar que la reivindicación 10 ha sido modificada para incluir el paso de aislar la muestra a analizar de acuerdo con el párrafo entre las páginas 45 y 46 de la descripción.

Ahora bien, con respecto a las condiciones de ensayo, el solicitante desea señalar que la persona normalmente versada en la materia está familiarizada con las pruebas que miden la reactividad, pues estas han sido plenamente descritas en el estado de la técnica. Por su parte, la descripción detalla la manera de comprobar la inmunodominancia. Por lo tanto, limitarse a ciertos métodos específicos restringiría indebidamente el alcance de la reivindicación.

De esta manera, el método de la nueva reivindicación 10 se caracteriza por las etapas necesarias para que una persona versada en la materia pueda replicarlo.

4.5 Por último, el examinador considera que las reivindicaciones 9 y 10 también carecen de claridad debido a que están definidas por medio de términos que

considera imprecisos. Dichos términos corresponden a “*fragmento*”, “*derivado*” y “*variante de empalme*”.

Al respecto, el solicitante desea señalar que las reivindicaciones fueron modificadas de forma que se especifica que los fragmentos, derivados y variantes son fragmentos, derivados o variantes inmunodominantes. Por lo tanto, ahora está claro que no se reivindica cualquier fragmento, derivado o variante de empalme (comprendido en un portador), sino sólo aquellos fragmentos, derivados o variantes inmunodominantes. El solicitante también resalta que la persona normalmente versada en la materia sabe cómo probar que un fragmento, variante o derivado es inmunodominante, y, además, esto también se describe en la descripción como se mencionó previamente.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Nivel inventivo

Por último, el examinador ha indicado que:

- la reivindicación 9 carecería de nivel inventivo en vista de la combinación de enseñanzas de los documentos D2 (US20140018245) y D3 (EP2205273), y
- la reivindicación 10 carecería de nivel inventivo en vista de de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 (Lutterotti A. *et al.* Science Translational Medicine, “Antigen-specific tolerization approaches in multiple sclerosis”) y D2 (US20140018245).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “*se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

En este sentido, el examinador reconoció que la principal diferencia entre el método divulgada en D3 y el de la reivindicación 9 de la presente invención consiste en que la concentración del agente de acoplamiento es inferior a 15 mg/ml en el método de la invención.

Por otra parte, la diferencia entre el método de la reivindicación 10 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud menciona una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de esta, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmentos.

Sin embargo, el examinador considera que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, ya que la solicitud no ha definido ninguno de los métodos a partir de todas las características técnicas esenciales necesarias para su reproducción, es decir incluyendo las etapas y condiciones puntuales en cada una de ellas.

Adicionalmente el examinador señala que el documento D2 ya se refiere a metodologías para identificar marcadores en esclerosis múltiple que reaccionan con antígenos diferentes, por lo que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir dichos antígenos y acoplarlos a un portador como lo son los glóbulos rojos.

En este sentido, me permito manifestar el desacuerdo del solicitante con la opinión del examinador.

Al respecto, el solicitante desea resaltar que el nivel inventivo surge del hecho de que las proteínas identificadas son autoantígenos en esclerosis múltiple (EM) lo cual no se

encuentra anticipado en el estado del arte. Ninguno de los documentos citados por el examinador indica que las proteínas, fragmentos, derivados o variantes mencionadas en las reivindicaciones actúan como autoantígenos en esclerosis múltiple (EM).

De esta forma, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 9 fue modificada de modo que ahora establece, sin ambigüedades, que el glóbulo rojo a fabricar comprende una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma. Este glóbulo rojo que comprende cualquiera de estas proteínas (o fragmentos, derivados, variantes de empalme inmunodominantes) no se divulga en ninguno de los documentos citados del estado de la técnica. Además, el solicitante desea reiterar que sin saber que las proteínas o péptidos recientemente identificados son autoantígenos en la EM, no habría ningún incentivo para fabricar un glóbulo rojo que comprenda dichos autoantígenos. Por lo tanto, la actividad inventiva del método de fabricación debe ser reconocida.

Esta diferencia no puede ser suplida por el documento D2, toda vez que dicho documento simplemente divulga una larga lista de genes expresados diferencialmente en EM frente a sujetos sanos. Este análisis no es suficiente para concluir que ciertos genes son autoantígenos en la EM, que es el requisito previo para llegar al método como se reivindica actualmente en las reivindicaciones 9 y 10. Por el contrario, y como se analizó anteriormente, la presente solicitud se basa en un enfoque único y novedoso para identificar antígenos relevantes en la EM.

Tal como se describe en la solicitud, se examinaron células T expandidas clonalmente en el cerebro de un paciente con EM (homocigotos para el haplotipo HLA DR15, conocido por ser el principal factor de riesgo genético en la EM), que murió de una forma muy agresiva de EM. De este modo, por primera vez se analizaron las células T que se originan y se expanden clonalmente en el órgano diana con el fin de identificar antígenos. La expansión clonal de un clon de células T (TCC) en lesiones cerebrales de EM sugiere que las células son relevantes para la EM. Se analizaron dos clones de células T del mismo paciente que se identificaron como relevantes para la enfermedad para la identificación de antígenos.

Por lo tanto, los métodos divulgados en la presente invención permiten identificar epítopos diana que son reconocidos por células T biológicamente relevantes (por ejemplo, infiltrantes de tejido). Por el contrario, el simple análisis de genes expresados diferencialmente no permite concluir que cualquiera de estos genes sea relevante para la enfermedad.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que los documentos del arte previo no proporcionan enseñanzas o indicaciones claras que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ningún indicio de que las proteínas, fragmentos, derivados o variantes incluidos en el portador de la invención son autoantígenos en esclerosis múltiple (EM), es evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La presente invención no se relaciona con materia exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Artículo 20(d) de la Decisión 486;

iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones y nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un portador que comprende al menos una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma, en donde el portador se selecciona del grupo que consiste en un glóbulo rojo, un lípido, un glicolípido, un gránulo, una nanopartícula, una partícula similar al virus (VLP) y una molécula, tal como una molécula de azúcar, y cualquier combinación de los mismos .
2. El portador de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la proteína GDP-L-fucosa sintasa
 - a) tiene la secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 o
 - b) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, de manera preferente al menos 90%, de manera más preferente al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 o
 - c) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, de manera preferente al menos 80%, de manera más preferente al menos 90% homóloga a la secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 o
 - d) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, de manera preferente al menos 70%, de manera más preferente al menos 80%, de manera aún más preferente al menos 90% homóloga a la secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 y la proteína o fragmento inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma se une a un alelo HLA autólogo, es reconocido por una célula T y/o es reconocido por un anticuerpo que se une a o reconoce la secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 1 o un fragmento inmunodominante del mismo o
 - e) se codifica por un gen TSTA3, en particular por una secuencia de genes de nucleótidos 143612618 a 143618048 de NC_000008.11, se codifica por un gen que es al menos 80%, de manera preferente al menos 90%, de manera aún más preferente al menos 95% idéntico a la secuencia de genes de los nucleótidos 143612618a a 143618048 de NC_000008.11

y/o

en donde el miembro de la familia de proteínas RASGRP

- f) tiene la secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9 o
- g) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, de manera preferente al menos 90%, de manera más preferente al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9 o
- h) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 70%, de manera preferente al menos 80%, de manera más preferente al menos 90% homóloga a la secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9 o
- i) tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, de manera preferente al menos 70%, de manera más preferente al menos 80%, de manera aún más preferente al menos 90% homóloga a la secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9 y la proteína o fragmento inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma se une a un alelo HLA autólogo, es reconocido por una célula T y/o es reconocido por un anticuerpo que se une a o reconoce la secuencia de aminoácidos que es respectiva como se expone en cualquiera de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9 o fragmento inmunodominante del mismo o
- j) se codifica por un gen RASGRP, in particular por una secuencia de genes de nucleótidos
 - 38488101 a 38565575 de NC_000015.10,
 - 64726911 a 64745456 de NC_000011.10,
 - 33436324a a 33564750 de NC_000002.12, o
 - 38409051 a 38426305 de NC_000019.10,

se codifica por un gen que es al menos 80%, de manera preferente al menos 90%, de manera aún más preferente al menos 95% idéntico a la secuencia de genes de los nucleótidos

- 38488101 a 38565575 de NC_000015.10,
- 64726911 a 64745456 de NC_000011.10,
- 33436324 a 33564750 de NC_000002.12, o
- 38409051 a 38426305 de NC_000019.10.

3. El portador de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el fragmento inmunodominante comprende 5 a 50, de manera preferente 5 a 20, de manera más preferente 10 a 15 aminoácidos, de manera aún más preferente 15 aminoácidos.
4. El portador de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque fragmento inmunodominante es
 - a) al menos 85%, de manera preferente al menos 90%, de manera más preferente al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos correspondiente respectiva o
 - b) al menos 70%, de manera preferente al menos 80%, de manera más preferente al menos 90% homólogo a una secuencia de aminoácidos correspondiente respectiva o
 - c) al menos 60%, de manera preferente al menos 70%, de manera más preferente al menos 80%, de manera aún más preferente al menos 90% homólogo a una secuencia de aminoácidos correspondiente respectiva y se une a un alelo HLA autólogo, es reconocido por una célula T y/o es reconocido por un anticuerpo que se une a o reconoce la secuencia de aminoácidos que es respectiva.
5. El portador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones, caracterizado porque el fragmento inmunodominante comprende una secuencia seleccionada del grupo que comprende SEQ ID NOs: 10 a 98, de manera preferente SEQ ID NOs: 10 a 35, consiste de manera preferente una secuencia seleccionada del grupo que comprende SEQ ID NO: 10 a 98, de manera preferente SEQ ID NOs: 10 a 35.
6. El portador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el portador se acopla a la al menos una proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante y/o variante de empalme

inmunodominante, y/o el portador contiene la al menos una proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante, variante de empalme inmunodominante, secuencia de nucleótido y/o secuencia de genes.

7. El portador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante y/o variante de empalme inmunodominante se expresa por el glóbulo rojo.
8. El portador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el portador es un glóbulo rojo y el glóbulo rojo se acopla químicamente por un agente de acoplamiento, en donde el agente de acoplamiento es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (ECDI/EDC), a la al menos una proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante y/o variante de empalme inmunodominante.
9. Un método para fabricar un glóbulo rojo portador químicamente acoplado que comprende al menos una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma, o una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de las proteínas o fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante o variante de empalme inmunodominante de la misma, que comprende:
 - (a) aislar el glóbulo rojo de un sujeto humano,
 - (b) agregar la al menos una proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante y/o variante de empalme inmunodominante y
 - (c) subsecuentemente agregar el agente de acoplamiento 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (ECDI/EDC), en donde EDC se emplea a una concentración final inferior a 15 mg/ml y el tiempo de incubación es de 15 min, 30 min, 45 min, 60 min o 120 min.
10. Un método *in vitro* para identificar un sujeto humano adecuado para inducción de tolerancia inmunitaria a autoantígeno en MS, de manera preferente temprana en MS, CIS, RIS o RRMS, que comprende:
 - (a) aislar células T, preferiblemente células T CD4+, y/o anticuerpos de sangre, líquido cefalorraquídeo (CSF) u otro fluido corporal del sujeto,
 - (b) medir la reactividad de las células T y/o anticuerpos, previamente obtenidos de sangre, líquido cefalorraquídeo (CSF) u otro fluido del cuerpo del sujeto, contra la

proteína, fragmento inmunodominante, derivado inmunodominante y/o variante de empalme inmunodominante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

11. Un fragmento inmunodominante de una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un derivado inmunodominante o una variante de empalme inmunodominante de la misma, o una secuencia de nucleótidos que codifica a cualquiera de los fragmentos inmunodominantes, o derivados inmunodominantes, o variantes de empalme inmunodominantes del mismo, en donde el fragmento comprende 5 a 50, preferible 5 a 20, más preferible 10 a 15 aminoácidos, incluso más preferible 15 aminoácidos.
12. Una composición farmacéutica que comprende el portador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o el fragmento inmunodominante según la reivindicación 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0016105
Recibo: 24-34532
Fecha: 03/05/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 961959
CUS: 616772166

Patente PCT
PROTEÍNAS INMUNODOMINANTES Y FRAGMENTOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,447,500	\$ 1,447,500
TOTAL					\$ 1,661,500