

P- 2021/15167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0007302**

Solicitud de patente a nombre de **XYPHOS BIOSCIENCES INC.**

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 XYPHOS BIOSCIENCES INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **2166** notificado electrónicamente el 7 de febrero de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

En primera medida, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título siguiendo la amable recomendación realizada por el examinador, de modo que ahora se lee:

“RECEPTORES NKG2D MODIFICADOS QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS
CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN”

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada.

2. 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 catorce (14) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 12 de enero de 2024. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- ✓ Se modificó la reivindicación 1 con el fin de establecer que el receptor NKG2D reclamado comprende una sustitución en los residuos 152 y/o una sustitución en el residuo 199, y señalar las opciones de cada de dichas sustituciones. Asimismo, se eliminó la referencia a que las sustituciones se encuentran en el ectodominio de NKG2D. Dicha modificación se sustenta en los párrafos [0004], [0005], [0032], y [0054] de la descripción.
Los receptores NKG2D modificados que comprenden las sustituciones citadas se describen adecuadamente en la solicitud, por ejemplo, en el párrafo [0056], Figuras 3-10, y en el listado de secuencias.
- ✓ Se modificó el preámbulo de las reivindicaciones 2 a 5 y 7 eliminando la referencia a un átomo heterólogo.
- ✓ Se restringió el alcance de la reivindicación 11 limitando el grupo de secuencias específicas mencionadas.
- ✓ Se modificó el preámbulo de las reivindicaciones 13 y 14 de modo que ahora se establece que el método es un método in vitro. Esta modificación encuentra soporte en la solicitud como fue originalmente presentada, en particular, en la reivindicación original 5 y en el ejemplo 6 de la solicitud, en donde se enseña que los métodos para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero se realizan en el laboratorio.

Al respecto me permito manifestar que las modificaciones realizadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que el solicitante acepta alguna de las objeciones establecidas en el oficio de la providencia y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia allí contenida en etapas posteriores del trámite.

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.

3. 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 el mismo número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. Excepción de patentabilidad

Por otra parte, el examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 13 y 14, no es patentable en vista del artículo 20 d) de la Decisión 486 de 2000, por cuanto, en la opinión del examinador, 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.

En ese sentido, el solicitante nuevamente manifiesta su desacuerdo. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, se ha decidido modificar el encabezado de la reivindicación 1 estableciendo que el método es un método "*in vitro*".

En este sentido, el solicitante desea resaltar que, tal como se describe en el ejemplo 6 (Párrafos [0073] a [0078]), los métodos de para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero de acuerdo con la invención se realizan en el laboratorio, es decir fuera del cuerpo humano, cumpliendo con la definición del término *in vitro* dada por el National Cancer Institute¹.

De este modo, la persona normalmente versada en la materia comprendería que el método de administración de acuerdo con la invención corresponde a un método *in vitro*. Por lo tanto, respetuosamente solicito dar por superada la objeción al respecto.

5. 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:

5.1 El examinador asegura que la reivindicación 1 no es clara porque presenta errores tipográficos al mencionar las posiciones dentro del ectodominio de NKG2D, que son equivalentes a las posiciones Y152 y Y199 en el NKG2D humano, y en donde se encuentran las mutaciones.

Con el fin de contribuir al proceso, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 de manera que ahora establece las sustituciones específicas encontradas en el receptor de la invención, esto es, se ha reemplazado la referencia a las posiciones dentro del ectodominio por las posiciones en la proteína de longitud completa.

5.2 Además, el examinador asegura que la reivindicación 1 tampoco es clara porque no presenta las características estructurales completas, tales como la secuencia de referencia y los aminoácidos encontrados en las sustituciones realizadas.

¹ <https://www.cancer.gov/search/results?swKeyword=in+vitro>

Asimismo, el examinador considera que, dado su alcance, esta reivindicación tampoco estaría sustentada en la descripción.

Si bien el Solicitante no está de acuerdo con la opinión del examinador, ha decidido modificar la reivindicación 1 para mencionar características estructurales adicionales del receptor NKG2D, como lo sustenta la descripción en, por ejemplo, los párrafos [0004], [0005], [0032] y [0054]. El párrafo [0032] describe receptores NKG2D no naturales que han sido mutados en uno o dos sitios específicos, lo que se analiza con más detalle en el párrafo [0054] de los Ejemplos. Los receptores NKG2D modificados que comprenden las sustituciones mencionadas se describen adecuadamente en la solicitud, por ejemplo, en el párrafo [0056], Figuras 3-10, y en el listado de secuencias. Además, la descripción enseña cómo fabricar y emplear los receptores NKG2D modificados, no naturales, en, por ejemplo, los Ejemplos 1-8. Los Ejemplos y los datos correspondientes en las Figuras 3-12 y 17-22, demuestran que los receptores de NKG2D modificados no naturales se unen a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos de NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D. De hecho, los Ejemplos demuestran que el receptor NKG2D modificado que tiene las características estructurales reivindicadas son receptores sustitutos eficaces. Véanse, por ejemplo, los ejemplos 3, 5 y 7.

Ahora bien, con respecto a la sugerencia del examinador para incluir las secuencias de referencia, me permito referirme a lo mencionado en la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio con respecto a la inclusión de alternativas conocidas en el estado de la técnica, en donde se menciona:

"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."

En este sentido, el solicitante desea resaltar que la secuencia de referencia es bien conocida en el estado de la técnica. De esta forma, y dado que el alcance de la

reivindicación 1 fue drásticamente restringido a un conjunto puntual de sustituciones, las reivindicaciones sí mencionan todas las características técnicas estructurales y funcionales esenciales completas del receptor reivindicado, las cuales están ampliamente respaldadas por la descripción.

5.3 De otro lado, el examinador señala que las reivindicaciones 2 a 5, 7 y 9 no serían claras debido a que, en la opinión del examinador, la referencia a un átomo resulta en una afirmación incoherente porque un único átomo no podría ser capaz de generar algún tipo de efecto técnico sobre el receptor NKG2D tal como activar o señalar la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero.

Nuevamente con el ánimo de avanzar en el trámite de la solicitud, y sin que por ello se acepte la validez de la objeción, el solicitante decidió eliminar la referencia a un “átomo” de las reivindicaciones objetadas. De ese modo, las nuevas reivindicaciones se refieren únicamente a una molécula heteróloga.

5.4 Por último, el examinador asegura que la reivindicación 6 no es clara porque no indica específicamente cual es el dominio coestimulante que se encuentra unido al receptor NKG2D modificado.

Al respecto, el solicitante desea manifestar su desacuerdo. La persona normalmente versada en la materia no tendría dificultad alguna para comprender el alcance de la materia reclamada, toda vez que los dominios coestimulantes han sido plenamente descritos en el campo técnico de la invención. Además, la descripción proporciona una guía clara para seleccionar dichos dominios, por ejemplo, en los párrafos [0033] y [0085].

Además, me permito referirme a lo mencionado en la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio con respecto al uso de ejemplos en la descripción, en donde se menciona:

"El examinador debe tener en cuenta todo el contenido de la descripción, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, mediante ejemplos debe verificar si con ellos se puede establecer la generalización de las reivindicaciones, con base en la información suministrada en la descripción, y/o usando los métodos de rutina o análisis; en caso negativo el examinador debe concluir que las reivindicaciones no tienen soporte en la descripción, puede el examinador invitar al solicitante para que explique cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado, de lo contrario el examinador debe invitar al solicitante para que restrinja la reivindicación"

Por lo tanto, es claro que el espíritu de la normativa vigente no es el de requerir que las reivindicaciones estén limitadas únicamente a los ejemplos presentados en la descripción, sino que estos ejemplos sirvan como guía para que la persona normalmente versada en el campo técnico esté en capacidad de reproducir la invención.

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.

6. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que el capítulo reivindicatorio carece de sustento en la descripción debido a que no se señalan las características técnicas esenciales puntuales que permitan definir y restringir estructuralmente al receptor NKG2D modificado no natural reclamado.

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 recitar 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 sustituciones citadas son eficaces como receptores sustitutos. Además, es importante resaltar que la descripción proporciona un amplio soporte para todo el alcance del capítulo reivindicatorio modificado.

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.

7. Novedad

Además, el examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 10 y 12 no serían nueva a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2017024131).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

Además, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y

- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Lo anterior no se cumple en el presente caso, toda vez que la reivindicación 1 se dirige a:

- un receptor NKG2D modificado, no natural, que comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado entre alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 que es fenilalanina,
- en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y
- en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos de NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D.

Ahora bien, tal como se demuestra en la descripción, el receptor NKG2D modificado unido a una célula de mamífero sirve como receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de un átomo o molécula heterólogo unido a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados. El receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa directamente la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica.

Por el contrario, el documento D1 citado por el examinador no enseña ni sugiere un receptor NKG2D modificado como se reivindica.

El examinador señala que el párrafo [0027] de D1 supuestamente describe un receptor NKG2D modificado que no comprende un dominio de señalización CD3-zeta. Sin embargo, lo que se describe en el párrafo y en la Figura 18 **no** es un receptor NKG2D modificado *unido a una célula de mamífero* y que no comprende un dominio de

señalización intracelular CD3-zeta activo. Por el contrario, el párrafo y la figura asociada al mismo se relacionan con la unión de varios ectodominios (que no se distribuyen en una célula) a ligandos. Véase el párrafo [0095] en el Ejemplo 4. La divulgación de ectodominios no anticipa las presentes reivindicaciones.

Evidencia de lo anterior se puede encontrar en la opinión escrita emitida en la solicitud PCT/US2019/059846, en la cual la autoridad de búsqueda internaciones (ISA) reconoció que D1 no revela un receptor NKG2D que carece de un dominio CD3-zeta.

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.

8. Nivel Inventivo

Finalmente, el examinador establece en su concepto técnico que la reivindicación 11 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de enseñanzas de los documentos **D1** (WO2017024131) y **D2** (Culpepper 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.).

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.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

La reivindicación 11 depende de la reivindicación 1 y, por lo tanto, requiere todas las características mencionadas en ella, incluida la unión del receptor NKG2D a una célula de mamífero y la ausencia de un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo. La persona normalmente versada en la materia no habría ajustado las enseñanzas de D1 para llegar a la materia reivindicada, porque dicha modificación iría esencialmente en contra de las enseñanzas de D1 (es decir, la modificación de las enseñanzas de D1 para llegar al constructo de receptor reivindicado sería *contrario* al efecto técnico deseado de D1). D1 enseña cómo lograr la señalización mediante la presencia de un dominio CD3-zeta activo, así como un dominio coestimulador. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia entendería que la eliminación del dominio CD3-zeta alteraría el propósito de las construcciones descritas en D1. Por lo tanto, dicha persona normalmente versada en la materia no modificaría las enseñanzas de D1 y, por lo tanto, no podría llegar al objeto de las reivindicaciones modificadas, ya que hacerlo se frustraría el propósito de las enseñanzas de D1.

D2 no soluciona las deficiencias de D1 a este respecto. Si bien el examinador señala que la página 3, párrafo 4, supuestamente describe un receptor que no comprende un dominio CD3-zeta activo, el solicitante sostiene que D2 no describe un receptor NKG2D unido a una célula de mamífero y que carece de un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo. Es más al realizar un estudio detallado del documento D2, no es claro a qué sección de D2 quiere hacer referencia el examinador, toda vez que D2 simplemente describe la mutagénesis del ectodominio de NKG2D.

Por lo tanto, no hay nada en D1 o D2 que sugiera un receptor NKG2D modificado que tenga la combinación de características requeridas por las presentes reivindicaciones, y la persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna motivación para modificar las enseñanzas de D1 en vista del propósito de D1.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que D1 ni D2, ya sean solos o en combinación, no proporciona indicaciones que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza directa sobre un receptor de NKG2D caracterizado porque no comprende un dominio CD3-zeta activo, 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.

9. Conclusión

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

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) 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;
- iv) 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;

- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486; y
- vi) 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.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

1. Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina, 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.
2. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado, activa o señala la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero.
3. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado, afecta directamente a la célula de mamífero independiente de cualquier receptor sobre o en la célula que no sea el receptor NKG2D modificado no natural.
4. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado es internalizada por la célula de mamífero y en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero.
5. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado proporciona a la célula de mamífero un marcador detectable por un sistema de detección o imagenología *in vivo*, *ex vivo*, o *in vitro*.
6. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde el receptor NKG2D modificado tiene un dominio coestimulante unido, el cual potencia la función de una molécula efectora introducida en la célula de mamífero en donde la molécula efectora no se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D.
7. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 3, en donde una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado daña la célula por emisión de energía o interrumpir la membrana celular.
8. El receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el receptor NKG2D modificado tiene un dominio coestimulante intracelular unido que no comprende un dominio de CD3-zeta activo.

9. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, en donde cuando una molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado no natural de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado se entrega a la célula de mamífero, el átomo o molécula heteróloga proporciona a la célula de mamífero una función de direccionamiento o dirección que promueve la administración de la célula de mamífero a una célula que porta la diana o superficie que porta la diana sin conducir directamente a la activación de la célula de mamífero cuando alcanza su superficie o entorno dirigido.
10. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, en donde el dominio coestimulante potencia la función de una molécula efectora introducida a la célula de mamífero y en donde la molécula efectora no se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D.
11. 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, 21-25, y 27 a 29.
12. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, en el que el dominio coestimulante es un dominio coestimulante 4-1BB.
13. Un método *in vitro* 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.
14. El método *in vitro* de la reivindicación 13, en el que el átomo o molécula heteróloga activa o envía señales a la célula de mamífero a través de sus respectivas subunidades receptoras sobre o dentro de la célula de mamífero.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0007302
Recibo: 24-34943
Fecha: 06/05/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 962628
CUS: 623024878

Patente PCT

RECEPTORES NKG2D NO NATURALES QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN

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
TOTAL					\$ 214,000