

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0001064

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE LAS CÉLULAS T
GAMMA DELTA

Solicitantes: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
KYOTO UNIVERSITY

Fecha de solicitud: 29 de enero de 2021

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de las sociedades solicitantes de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 21170, notificado el 29 de diciembre de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado el 30 de noviembre de 2023:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para especificar las secuencias de aminoácidos del γ TCR y el δ TCR, y eliminar el ácido nucleico que codifica el CAR y la expresión: *“cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor”*;
- se añadieron nuevas reivindicaciones 4 y 5 para reclamar las secuencias de aminoácidos 90% o más idénticas a las incluidas en la nueva reivindicación 1, las cuales corresponden a modalidades preferidas de la invención;
- se eliminaron las reivindicaciones 4 y 8 anteriormente presentadas;
- se modificó la reivindicación 5 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 6) para especificar la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión que comprende IL-15 e IL-15R α ;

- se agregó una nueva reivindicación 7 para reclamar las secuencias de aminoácidos 90% o más idénticas a la incluida en la nueva reivindicación 6, las cuales corresponden a modalidades preferidas de la invención;
- se modificó la reivindicación 6 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 8) para especificar las secuencias de aminoácidos del γ TCR y el δ TCR, y eliminar el ácido nucleico que codifica el CAR y la expresión: *“cada uno de los cuales reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor”*;
- se añadieron nuevas reivindicaciones 9 y 10 para reclamar las secuencias de aminoácidos 90% o más idénticas a las incluidas en la nueva reivindicación 8, las cuales corresponden a modalidades preferidas de la invención; y
- se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes de acuerdo con lo anterior.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En primer lugar, me permito manifestar lo siguiente con respecto a las objeciones del Examinador relacionadas con la reivindicación 1 anteriormente presentada:

- En cuanto a que *“(…) el término “establecer” no corresponde a una etapa de un método sino que es un objetivo”* y que el paso (1) *“(…) no refiere las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células”*, amablemente me permito resaltar que definir aún más estas características en la reivindicación 1 es innecesario, toda vez que una persona normalmente versada en la materia sería capaz de reconocer fácilmente lo que implica “establecer” una célula madre pluripotente inducida a la luz de las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud y su propio conocimiento en el campo técnico. Por ejemplo, en la página 7, líneas 17-19, se indica claramente que *“[u]n método para establecer una célula madre pluripotente inducida se conoce en el campo pertinente, y la célula se puede establecer por medio de la introducción de un factor de reprogramación*

en cualquier célula somática”. Por lo tanto, es claro que dicha persona identificaría sin dificultad las condiciones para cultivar dichas células también.

- En cuanto a que “(...) el paso (2) de diferenciar la célula madre en una célula progenitora hematopoyética no incluye los medios, ni las moléculas, tiempos de y/o condiciones de cultivo requeridas para tal fin, en tanto que, las subetapas (2-1) y (2-2) que se refieren a la introducción de un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR y/o el CAR no mencionan ninguna secuencia asociada, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier metodología que comprenda la introducción de cualquier ácido nucleico codificante de cualquier TCR o de cualquier CAR”, me permito indicar que, tal y como se expuso arriba, la reivindicación 1 anteriormente presentada fue modificada para especificar las secuencias de aminoácidos del γ TCR y el δ TCR, y eliminar el ácido nucleico que codifica el CAR.
- En cuanto a que “(...) todos los métodos funcionales explorados comprenden no solo la introducción de una secuencia codificante de un γ TCR y un δ TCR, sino también la secuencia codificante del CAR, es decir dichas etapas no se evidencian como opcionales”, respetuosamente me permito destacar que en los ejemplos de la presente solicitud, las células $\gamma\delta$ T derivadas de iPSC (es decir, las células $\gamma\delta$ T derivadas de iPSC no transducidas) se fabrican antes de la transducción del CAR, y el objeto de la reivindicación (el objetivo de la producción) también son las “células $\gamma\delta$ T”, y no se requiere la expresión del CAR. Por lo tanto, la introducción del CAR no es esencial en la presente invención, contrario a lo que afirma el Examinador en el oficio que aquí se contesta.
- En cuanto a la expresión: “reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, en el interior de la célula que se obtiene en cualquiera de los pasos (1), (2-1) y (2-2)” objetada por el Examinador por supuestamente ser incoherente, me permito indicar que, tal y como se expuso arriba, dicha expresión fue eliminada de la nueva reivindicación 1.

Ahora bien, con respecto a la reivindicación 5 anteriormente presentada, la cual Examinador encuentra no sustentada en la descripción porque “(...) se refiere a un paso adicional del método que corresponde a introducir un ácido nucleico que codifica cualquier proteína de fusión que contenga IL-15 e IL-15R α ; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier posibilidad estructural para dicha molécula”, me permito indicar que, tal y como se expuso arriba, dicha

reivindicación (que corresponde a la nueva reivindicación 6) fue modificada para especificar la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión que comprende IL-15 e IL-15R α .

Por otro lado, el Examinador ha señalado que la reivindicación 6 anteriormente presentada “(...) *no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una población de células que se caracteriza por comprender un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR con la secuencia SEQ ID NO: 6 o un CAR con la SEQ ID NO: 3 pero, de acuerdo con el listado de secuencias suministrado dichas secuencias corresponden respectivamente a una proteína de fusión entre IL-12, IL-15 e IL-15Ra y a un dominio intracelular de CD30 y no a un TCR o a un CAR ya que la secuencia de aminoácidos de los TCR es la SEQ ID NO: 7 y las del CAR son las SEQ ID NO. 1 o 2*”. No obstante, tal y como se expuso arriba, dicha reivindicación (que corresponde a la nueva reivindicación 8) fue modificada para especificar las secuencias de aminoácidos del γ TCR y el δ TCR correctas, y eliminar el ácido nucleico que codifica el CAR, el cual como se explicó anteriormente, no es un elemento esencial en la invención reclamada.

Por último, en cuanto a la objeción dirigida a la reivindicación 8 anteriormente presentada, me permito indicar que, tal y como se expuso arriba, dicha reivindicación fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador señala que la descripción de la presente solicitud “(...) no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla”, ya que supuestamente “(...) *se reclama cualquier método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida diferente de una célula $\alpha\beta$ T que comprenda: establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T y diferenciar la célula madre en una célula progenitora hematopoyética mediante la introducción de un ácido nucleico que codifica un γ TCR y un δ TCR y/o un CAR y, cualquier población de células que comprende células $\gamma\delta$ T*”.

caracterizadas por cualquier ácido nucleico codificante de un γ TCR y un δ TCR y/o de un CAR SEQ ID NO. 1, 2 o 3".

Sin embargo, respetuosamente me permito mencionar que, tal y como se expuso arriba, las reivindicaciones 1 y 6 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 y 8, respectivamente) fueron modificadas para especificar las secuencias de aminoácidos del γ TCR y el δ TCR comprendidos tanto en el método como en la población de células que se reclama, además de eliminar el ácido nucleico que codifica el CAR.

De esta manera, el alcance de las reivindicaciones se vio significativamente reducido de acuerdo con lo soportado por la descripción originalmente presentada, evitando así reclamar "cualquier" método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida o "cualquier" población de células que comprende células $\gamma\delta$ T. Por lo tanto, considero que el capítulo descriptivo de la presente solicitud sí cumple a cabalidad lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1 ¹	Watanabe D. <i>et al.</i> , Stem Cells Translational Medicine.	<i>"The Generation of Human $\gamma\delta$T Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture"</i>	21 Noviembre 2017
D2 ²	WO2016/073755	<i>"Gene modified immune effector cells and engineered cells for expansion of immune effector cells"</i>	12 mayo 2016

¹ Watanabe D. et al., 2017. The Generation of Human $\gamma\delta$ T Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Whole Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture. Stem Cells Translational Medicine. Vol: 7, Nr: 1, Page(s): 34 – 44. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164800/>

² <https://patents.google.com/patent/WO2016073755A2/en?q=WO2016%2f073755>

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que la combinación de los documentos D1 y D2 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8 anteriormente presentadas. No obstante, amablemente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

En primer lugar, amablemente me permito resaltar que ni D1 ni D2, individualmente o en combinación, divulgan o sugieren un método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde la célula madre pluripotente inducida se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T y el método comprende ácidos nucleicos que codifican un γ TCR y un δ TCR con las secuencias de aminoácidos específicas de la nueva reivindicación 1. De igual manera, dichos documentos no sugieren o revelan una población de células que comprende células $\gamma\delta$ T producidas mediante un método como el reclamado en la nueva reivindicación 1, el cual involucra secuencias de aminoácidos específicas para el γ TCR y el δ TCR.

Ahora bien, dado que el Examinador sostiene en su concepto técnico que supuestamente “(...) *todos los métodos funcionales explorados comprenden no solo la introducción de una secuencia codificante de un γ TCR y un δ TCR, sino también la secuencia codificante del CAR*” (énfasis añadido), y esta última fue retirada de la nueva reivindicación 1 tal y como se explicó arriba, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que se tengan en cuenta los siguientes datos experimentales proporcionados por el Solicitante, los cuales muestran la citotoxicidad de las células $\gamma\delta$ T (no transducidas) diferenciadas a partir de las iPSC KI $\gamma\delta$ 2TCR. Estos datos son para las células $\gamma\delta$ T sin CAR.

Estudio de la actividad citotóxica de la célula iy9δ2T

Se evaluó la actividad citotóxica de la célula iy9δ2T derivada de la célula iPS (Ff-I01s04) y obtenida en el Ejemplo 5. Utilizando la línea celular de mesotelioma NCI-H226 como célula diana, se hizo reaccionar el reactivo DELFIA BATDA (Perkin Elmer) a 37 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó, las células iy9δ2T se mezclaron en una proporción de 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 veces con respecto a la célula diana. La actividad citotóxica de las células iy9δ2T se evaluó en función de la muerte de la célula diana 2 horas después.

Como resultado de la evaluación, se demostró que la célula iy9δ2T tiene actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa NCI-H226 (Figura 1).

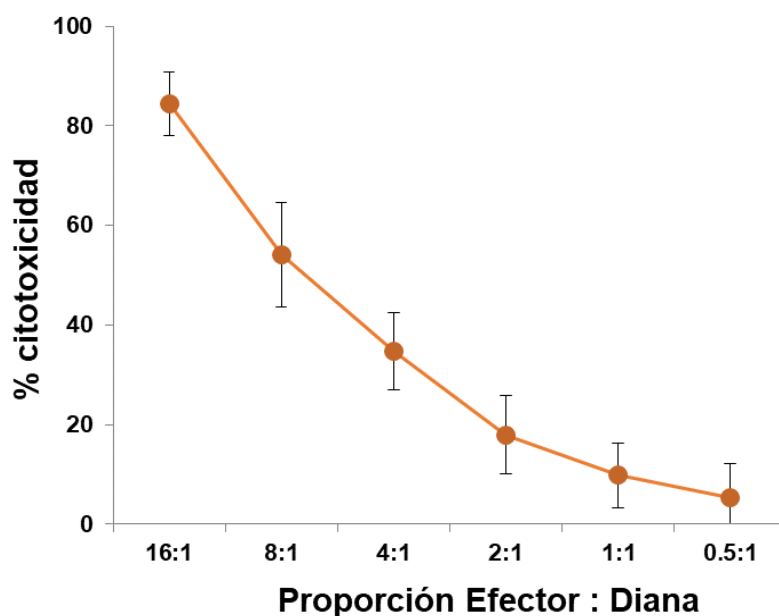


Figura 1. Actividad citotóxica de la célula iy9δ2T

De esta manera, se confirma la citotoxicidad de las células $\gamma\delta$ T sin transducción del CAR (células $\gamma\delta$ T no transducidas) obtenidas mediante el método reclamado en la nueva reivindicación 1, lo cual corresponde a un efecto técnico sorprendente respecto al estado de la técnica citado por el Examinador que soporta el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al método reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VI. PETICIÓN

6.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

6.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito respetuosamente se emita un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, para lo cual se realiza el pago de la tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

- 7.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 reivindicaciones.
- 7.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.
- 7.3. Pago por concepto de tasa por examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908