

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Señores
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED,
KYOTO UNIVERSITY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE LAS CÉLULAS T GAMMA DELTA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2019/027697

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de julio de 2019.

PRIORIDADES: JP 2018-133727 13 de julio de 2018.

JP 2019-117891 25 de junio de 2019.

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 14 de mayo de 2024, bajo el número NC2024/0006055, 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, no acepta las modificaciones propuestas, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente.

Lo anterior porque, las reivindicaciones dependientes de proceso 4 y 5 referentes a 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 $\alpha\beta T$, se definen en términos de que “(...) el γTCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 143 a 262 de la SEQ ID NO: 7” y “(...) el δTCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 483 a 585 de la SEQ ID NO: 7”; y, las reivindicaciones dependientes de producto 9 y 10 referentes a una población de células, se definen en términos de que “(...) el γTCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 143 a 262 de la SEQ ID NO: 7” y “(...) el δTCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 483 a 585 de la SEQ ID NO: 7”, corresponden a materia que no había sido divulgada en ningún aparte del capítulo descriptivo, ni en la correspondiente publicación internacional WO/2020/013315, toda vez que, el método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida incorporado en la descripción como fue originalmente presentada se refiere textualmente a “Como un ácido nucleico que incluía un gen que codificaba $V\gamma 9V\delta 2TCR$ G115, se sintetizó artificialmente un oligo ADN que codificaba un polipéptido (SEQ ID NO: 7) diseñado para alinearse en el orden que se muestra en la tabla 5 a partir del término N” (Página 35, líneas 14 a 17). En este punto, se le aclara al solicitante que la única referencia relacionada con porcentajes de identidad respecto de una secuencia de nucleótidos o aminoácidos divulgada en la descripción, se evidencia para un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 6 que caracteriza la proteína de fusión que comprende IL-15/IL-15R α , en particular, se indica que “Si bien la IL-15/IL-15R α no se limita de una manera particular siempre y cuando se pueda enlazar al receptor de la IL-15 y transmitir la señal de la IL-15 en la célula, por ejemplo, se puede mencionar un péptido que contenga una secuencia de aminoácidos que tenga una homología o identidad de no

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

menos de aproximadamente el 90 por ciento, de preferencia de no menos de aproximadamente el 95 por ciento, de una manera más preferible de no menos de aproximadamente el 97 por ciento, de una manera particularmente preferible de no menos de aproximadamente el 98 por ciento, de una manera más preferible de no menos de aproximadamente el 99 por ciento con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 6" (Página 25, líneas 20 a 27).

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de metodologías para la producción de las células $\gamma\delta T$ a partir de células madre. Además, existe una necesidad de proporcionar células $\gamma\delta T$ diferenciadas a partir de células madre, y una población de dichas células.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida, en donde dicha célula se deriva a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de noviembre de 2023 bajo el número NC2023/0016516.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, reclama un método para la producción de una célula $\gamma\delta T$ a partir de una célula madre pluripotente inducida diferente de una célula $\alpha\beta T$ el cual, comprende dos etapas que no se definen mediante todos sus pasos y/o condiciones esenciales ya que, el paso (1) se refiere a *"establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta T$ "* y el término *"establecer"* no corresponde a una etapa de un método sino que es un objetivo y, no refiere las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células; de la misma manera 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 γTCR y un δTCR 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. Además, los métodos funcionales explorados comprenden la introducción de una secuencia codificante de un γTCR y un δTCR y/o la incorporación de la secuencia codificante del CAR, es decir dichas etapas no se evidencian como opcionales. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

métodos explorados esto se logra incluyendo todas las condiciones requeridas previamente que permiten la reproducción exitosa del proceso especialmente, refiriendo las secuencias de los TCRs y/o las secuencias de los CAR codificados y eliminando el carácter opcional entre ambas subetapas.

- La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T el cual, comprende una etapa de introducir un ácido nucleico que codifica un CAR que, además de no definirse mediante ninguna característica técnica esencial estructural, pretende caracterizarse mediante 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)”* la cual es incoherente puesto que, señala que la molécula expresada se une a un antígeno en el interior de una célula de la cual se deriva o de una célula que la contiene, es decir una célula madre pluripotente diferente de una célula $\alpha\beta$ T, una célula progenitora hematopoyética o una la célula T positiva para CD3 pero, todos los constructos CAR expresados se unen a antígenos de superficie y no a antígenos intracelulares y tienen como blanco células tumorales o células diferentes a las que se transfectan con el CAR. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias de manera que se de coherencia al proceso reclamado.
- La reivindicación 5 no se encuentra 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. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 6 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-15R α 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; además, refiere como característica esencial opcional de la población de células comprender un ácido nucleico que codifica un CAR con las SEQ ID NO: 1, 2 o 3 pero, todas las poblaciones de células funcionales comprenden tanto los γ TCR's y δ TCR's como los CAR, es decir que, dicha característica esencial no es opcional. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las poblaciones celulares exploradas, esto se logra refiriendo las secuencias correctas que definen los productos génicos incluidos y eliminando el carácter opcional entre los ácidos nucleicos introducidos toda vez que ambos son características esenciales de dicha población de células.
- La reivindicación 8 no es clara, ni concisa porque se refiere a *“un agente de aniquilación para una población de células”* y, dicho preámbulo se refiere a un uso y no a un producto particular; además, el objeto reclamado se define mediante las mismas características técnicas esenciales del medicamento ya reclamado en la reivindicación 7. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a usos ya que dicha materia no es patentable y unificar las reivindicaciones que se refirieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas.

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

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

4.2. 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 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 γTCR y un δTCR y/o un CAR y, cualquier población de células que comprende células $\gamma\delta T$ caracterizadas por cualquier ácido nucleico codificante de un γTCR y un δTCR y/o de un CAR SEQ ID NO. 1, 2 o 3. Sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un método para la producción de la célula que expresa $\gamma\delta TCR$ a partir de una población de células suspendidas diferenciadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01S04: derivada a partir de las células mononucleares de sangre periférica de un individuo sano) proporcionada por el Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University (Ejemplo 1); el cultivo en expansión y evaluación de la función de las células $i\gamma\delta T$ empleando el anti-CD3 (UCHT1) para producir células $\gamma\delta T$ (células $i\gamma\delta T$) derivadas a partir de las células iPS (cepa Ff-I01s04) (Ejemplos 3 y 4), y la generación de las células CAR/IL-15 $\gamma\delta T$ anti-CD19 derivadas de la célula iPS que demostraron su efectividad antitumoral *in vivo* en células Nalm6 trasplantadas a ratones NOD/Shi-scid, IL-2R γ KO (NOG) (Ejemplos 9 y 10).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Watanabe D. <i>et al.</i> , <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”	21 de noviembre de 2017
D2	WO2016/073755	“Gene modified immune effector cells and engineered cells for expansion of immune effector cells”	12 de mayo de 2016

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

D1¹ divulga un método simple y eficiente para generar células madre pluripotentes inducidas iPSCs a partir de células Vγ9Vδ2T humanas sin el uso de anticuerpos o multímeros de péptido-HLA, en donde se confirmó que la línea iPSCs podría volver a diferenciarse en el linaje hematopoyético (Resumen).

D2² divulga polipéptidos del receptor de antígeno quimérico (CAR) (y células efectoras inmunitarias que expresan los CAR) que comprenden secuencias de dominio bisagra modificadas. También se proporcionan células presentadoras de antígeno (APCS) modificadas que expresan transgenes que codifican el antígeno diana y el antígeno leucocitario humano (HLA) (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023) se refiere a: *“Un método para la producción de una célula γδT 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 αβT, en donde el método (...)”*. 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 método para la producción de una célula γδT que comprende	Método para producir células γδT a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Fig. 2).	No se menciona
(1) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula αβT, y	Se inducen células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD (γδT-iPSCs) (Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).	No se menciona
(2-1) un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en una célula progenitora hematopoyética, y	Diferenciación de células madre pluripotentes (iPSCs) en células progenitoras hematopoyéticas (Página 37, Col. Izq. Párr. 6).	No se menciona
(2-2) un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en el paso (2-1) en una célula T positiva para CD3, e	Diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas en células CD3+/TCR Vγ9+ (células γδT) (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2). Cultivo de células madre pluripotentes (iPSCs) sin el uso de las células alimentadoras tal y como lo describe Nakagawa M. <i>et al.</i> , 2015 ³). (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).	No se menciona

¹Watanabe D. *et al.*, 2017. The Generation of Human γδT 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>.
³Nakagawa M. *et al.*, 2015³. A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells. *Sci Rep*;4: 3594. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/srep03594>.

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

Introducir un ácido nucleico que codifica un CAR, que reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor	No se menciona	Construido CAR que se puede transducir a una célula efectora inmunitaria. Estas células efectoras expresan un receptor de células T quimérico (CAR) que se une a un epítipo del antígeno diana en complejo con el HLA expresado en las células presentadoras de antígeno (APC) (Pagina 11, Párr. [0038]).
--	----------------	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una metodología eficiente y conveniente para generar células madre pluripotentes (iPSCs) que alberguen reordenamientos de las regiones del gen TCRG y TCRD ($\gamma\delta$ T-iPSC) sin clasificación celular. En particular, la metodología comprende estimular cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) utilizando interleucina-2 y zoledronato para activar las células $\gamma\delta$ T. Mediante citometría de flujo se determina si las células $\gamma\delta$ T se activaban de manera dominante. La tinción conjunta de CD3 y TCR V γ 9 revela que después de 13 días de cultivo, una gran parte, pero no todas, de las células cultivadas eran células $\gamma\delta$ T con expresión de TCR V γ 9 (Fig. 1B); los porcentajes en tres experimentos independientes fueron 81,6%, 79,8% y 96,8%. Estos datos indican que se activaron con éxito las células $\gamma\delta$ T en todo el cultivo de PBMC. A continuación, se determina si la transfección del gen mediada por el virus Sendai en un cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 da como resultado la expresión del transgén de una manera dominante en las células $\gamma\delta$ T. En particular, se infecta el cultivo completo de PBMC estimulado con Zol/IL-2 con el vector SeV que expresa el gen de la proteína azul fluorescente (BFP) el día 4 y se analizaron las células el día 6. Se observa la expresión de BFP bajo microscopía de fluorescencia (Fig. 1C). También se indica que, en un experimento representativo, las proporciones de células CD3+/TCR V γ 9+ (células $\gamma\delta$ T), células CD3+/TCR V γ 9- (células alfa/betaT) y células CD3-/TCR V γ 9- (células B y monocitos) fueron del 32%, 63% y 5%, respectivamente, y las proporciones de células positivas para BFP en las células CD3+/TCR V γ 9+, células CD3+/TCR V γ 9 y células CD3-/TCR V γ 9- fueron 78,8%, 0,6% y 10,5%, respectivamente (Fig. 1D). En conclusión, se demuestra con éxito que una combinación de vectores de virus Sendai y la estimulación de Zol/IL-2 permite la transducción de genes dominantes de células $\gamma\delta$ T en cultivos completos de PBMC sin clasificación celular (Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2).

Por otro lado, D1 menciona que las células madre pluripotentes (iPSCs) se cultivaron de acuerdo con el método descrito por Nakagawa M. *et al.*, 2015, en el cual se desarrollaron condiciones de cultivo libre de células alimentadoras (Ft) y libre de xeno (Xf) (Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida divulgado en D1, consiste en que en la célula $\gamma\delta$ T producida por el método de la invención se introduce un ácido nucleico que codifica un CAR.

No hay evidencia de que el incluir cualquier ácido nucleico codificante de un CAR, genere algún tipo de efecto técnico, dado que el método reclamado, no se caracteriza mediante todos sus pasos y/o condiciones esenciales ya que, las etapas de establecer la célula madre pluripotente y diferenciar la célula madre en progenitora hematopoyética no refieren las condiciones requeridas en términos de medios de cultivo, componentes de cultivo y/o tiempos requeridos para la selección de dichas células; en tanto que, las subetapas (2-1) y (2-2) que se refieren a la introducción de un ácido nucleico que codifica



Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

un γ TCR y un δ TCR y/o el CAR no mencionan ninguna secuencia característica para dichos receptores, esto impide asociar las pruebas técnicas de los métodos expuestos en la descripción que se refieren a procesos con condiciones específicas en los pasos de establecimiento y diferenciación de los tipos celulares que incluyen la introducción simultánea de un ácido nucleico que codifica los TCRs SEQ ID NO: 7 y de un ácido nucleico que codifica un CAR anti-CD19 SEQ ID NO: 1 o 2 (Ejemplos 9 y 10) con un proceso general como el reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para la producción de una célula $\gamma\delta$ T a partir de una célula madre pluripotente inducida conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, una célula T transfectada que comprende un ácido nucleico que codifica un α TCR y un ácido nucleico que codifica un β TCR; un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR y/o un ácido nucleico que codifica un CAR para reconocer y enlazarse a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado con un tumor, ya había sido divulgado en D2 que se refiere a un constructo CAR que se puede transducir a una célula efectora inmunitaria. Estas células efectoras expresan un receptor de células T quimérico (CAR) que se une a un epítipo del antígeno diana en complejo con el HLA expresado en las células presentadoras de antígeno (APC). El CAR puede comprender dominios variables de anticuerpos que se unen a un epítipo del antígeno objetivo en un complejo con el HLA expresado en las APC modificadas. En ciertos aspectos, las APC son células T o progenitores de células T. En aspectos específicos, las células T o los progenitores de células T se derivan de células madre pluripotentes inducidas, células madre embrionarias o células madre hematopoyéticas. Además, en algunos aspectos, las APC se pueden transfectar por medio de la electroporación de transgenes que codifican ADN para generar APC manipuladas. En otros aspectos, las APC se pueden transducir usando un vector viral empleando un ácido nucleico que codifica una citocina Cy unida a la membrana tal como la proteína de fusión IL-15-iL-15Ra (Páginas 11 y 12, Párr. [0038 - 0042]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para transducir una célula inmunitaria con un ácido nucleico que codifica un CAR que reconoce y se enlaza a un antígeno específico de tumor o a un antígeno asociado a tumor del D2 en un método para producir células $\gamma\delta$ T a partir de un cultivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) como el de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Watanabe D. <i>et al.</i> , <i>Stem Cells Translational Medicine</i> .	1 a 8	Nivel inventivo
D2	WO2016/073755	1 a 8	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2023/0016516 del 30 de noviembre de 2023) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que *“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 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 (...).*

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”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante las modalidades de la invención en donde se contempla: (i) *“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, en donde el método comprende los siguientes pasos: (1) un paso para establecer una célula madre pluripotente inducida a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T, y (2-1) un paso para diferenciar la célula madre pluripotente inducida establecida en el paso (1) en una célula progenitora hematopoyética, y (2-2) un paso de diferenciar la célula progenitora hematopoyética establecida en el paso (2-1) en una célula T positiva para CD3 (...)”,* en donde el método además comprende el paso de introducir un ácido nucleico que codifica el γ TCR y un ácido nucleico que codifica el δ TCR, en donde el γ TCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 143 a 262 de la SEQ ID NO: 7; y el δ TCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 483 a 585 de la SEQ ID NO: 7; y (ii) una población de células que comprende células $\gamma\delta$ T, en donde la célula $\gamma\delta$ T es una célula diferenciada a partir de una célula madre pluripotente inducida derivada a partir de una célula diferente de una célula $\alpha\beta$ T, en donde el γ TCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 143 a 262 de la SEQ ID NO: 7; y el δ TCR comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 483 a 585 de la SEQ ID NO: 7; no han sido contempladas específicamente en el capítulo descriptivo presentado en la solicitud inicial. En este sentido, la descripción divulga inequívocamente que en el método para la producción de células Vy9 V δ 2T derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPS) *“Se usó el receptor de células T Vy9V δ 2 derivado del clon de la célula G115 $\gamma\delta$ T (Vy9V δ 2TCR G115). Como un ácido nucleico que incluía un gen que codificaba Vy9V δ 2TCR G115, se sintetizó artificialmente un oligo ADN que codificaba un polipéptido (SEQ ID NO: 7) diseñado para alinearse en el orden que se muestra en la tabla 5 a partir del término N”* (Página 35, líneas 14 a 17). En este punto, nuevamente se le reitera al solicitante que la única referencia relacionada con porcentajes de identidad respecto de una secuencia de nucleótidos o aminoácidos divulgada en la descripción, se evidencia para un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 6 que caracteriza la proteína de fusión que comprende IL-15/IL-15R α , en particular se indica que *“Si bien la IL-15/IL-*

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

15Rα no se limita de una manera particular siempre y cuando se pueda enlazar al receptor de la IL-15 y transmitir la señal de la IL-15 en la célula, por ejemplo, se puede mencionar un péptido que contenga una secuencia de aminoácidos que tenga una homología o identidad de no menos de aproximadamente el 90 por ciento, de preferencia de no menos de aproximadamente el 95 por ciento, de una manera más preferible de no menos de aproximadamente el 97 por ciento, de una manera particularmente preferible de no menos de aproximadamente el 98 por ciento, de una manera más preferible de no menos de aproximadamente el 99 por ciento con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 6" (Página 25, líneas 20 a 27). Por consiguiente, y contrario a lo afirmado por el solicitante, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado, se considera una ampliación del objeto de la solicitud, que no había sido contemplado en la divulgación contenida en la solicitud inicial e incumple con lo establecido en el Art. 34 D486.

Por último, esta Oficina le aclara al solicitante que el definir la cadena γTCR en términos de que esta comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 143 a 262 de la SEQ ID NO: 7; y una cadena δTCR en términos de que esta comprende una secuencia de aminoácidos 90% o más idéntica a la establecida en los aminoácidos 483 a 585 de la SEQ ID NO: 7, hace referencia a un sinnúmero de posibilidades estructurales para las cadenas γδTCR, las cuales no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante e incluyen variantes no funcionales capaces incapaces de reconocer un antígeno tumoral de interés.

En lo referente a los argumentos del solicitante expuestos en el Radicado N° NC2024/0006055 del 14 de mayo de 2024, con relación a las objeciones planteadas en el Oficio N° 21170 de acuerdo con lo establecido en los Artículos 28 y 30 D486, esta Oficina se permite manifestar que no serán tenidos en cuenta, en razón a que, el capítulo reivindicatorio modificado amplía el objeto de la solicitud, dado que, contempla materia que no se encontraba en la divulgación contenida en la solicitud inicial y, por consiguiente, incumple con lo establecido en el Art. 34 D486.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez

Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0001064		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		4°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/JP2019/027697		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 12 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 13/07/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, KYOTO UNIVERSITY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8
Palabras clave utilizadas	γδ T cells, method for producing γδ T cells, obtained by inducing pluripotent stem cells, expressing chimeric antigen receptor (CAR).
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 5/0783, C12N 5/10

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	NC2017/0008329	13/10/2015	-	-	A
	NC2018/0010808	09/10/2018	-	-	A
	NC2019/0006926	27/06/2019	-	-	A
	NC2020/0000357	14/01/2020	-	-	A
	NC2020/0010956	05/10/2020	-	-	A
ISA/JP	JP2010017134	28/01/2010	-	-	A
	WO2014165707	09/10/2014	-	-	A
	WO2017075389	04/05/2017	-	-	A
	Watanabe D. et al., Stem Cells Translational Medicine.	21/11/2017	1 a 8	(Página 36, Col. Der. Resultados, Fig. 1; Página 39, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 – Fig. 2),(Página 35, Col. Der. Párr. 3 – Referencias).	Y
	Themeli M. et al., Nature Biotechnology.	11/08/2013	-	-	A
	WO2017075389	04/05/2017	-	-	A
EPO	US2010009447	14/01/2010	-	-	A
	Chang Chia-Wei et al., PLoS ONE.	14/05/2014	-	-	A
	WO2016073755	12/05/2016	1 a 8	(Páginas 11 y 12, Párr. [0038 - 0042]).	Y

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Watanabe D. et al., 2017. The Generation of Human γδT 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.

Themeli M. et al., 2013. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nature Biotechnology*. Vol: 31, Nr: 10, Page(s): 928 – 933.

Chang Chia-Wei et al., Broad T-Cell Receptor Repertoire in T-Lymphocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem CellsPLoS ONE. Vol: 9, Nr: 5, Page(s): e97335.



Oficio N° 12629 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001064

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (20/05/2024)	