

Expediente No. NC2022/0000804
Fecha: 31 Julio 2024

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0000804

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A CARCINOMA ESOFÁGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS 1 DE NUEVA YORK (NY-ESO-1) Y COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN”

Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Nuestra Ref.: P2022/000011

RESPUESTA AL OFICIO No. 7716 NOTIFICADO EL 02 DE MAYO DE 2024
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 4, 24 a 44, 48, 51 a 75;
- la Reivindicación 1 se modifica para mencionar los CDRs, lo que encuentra soporte en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo y en las antiguas Reivindicaciones 2, 18, 23, 27, 28, y 36;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2 a 7, las cuales encuentran soporte en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo y en las antiguas Reivindicaciones 2, 18, 23, 27, 28, y 36;

- se ajustan las dependencias y la numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- El Despacho señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones, por lo cual sugiere modificarlo.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo la amable sugerencia del Despacho, me permito modificar el título de la presente invención de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS QUE SE UNEN A CARCINOMA ESOFÁGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS 1 DE NUEVA YORK (NY-ESO-1) Y COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN”.

3. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 51 a 57 y 73 a 75 reclaman un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con NY-ESO-1, que comprende administrar al sujeto una proteína de unión, composición o célula efectora inmune, lo que corresponden a materia no patentable.

b- En respuesta me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 51 a 57 y 73 a 75, por lo que considero completamente superada la objeción relacionada.

4. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, que repiten información y tienen el mismo alcance. Particularmente, las Reivindicaciones 1, 5, 8, 43 y 44 reclaman una proteína de unión al antígeno en más de una Reivindicación independiente;
- las Reivindicaciones 24 y 33, 25 y 30, 26 y 32, 27 y 34, y 28 y 35 reclaman el mismo alcance;

- las Reivindicaciones 1 y 5 no son claras y carecen de soporte porque reclaman una proteína de unión sin identificar las características esenciales de la proteína y únicamente mencionando que se une a “*al menos un aminoácido*” seleccionado de M160, W161 y Q164 de la SEQ ID NO: 271. Sin embargo, no hay evidencia de la obtención de cualquier proteína de unión que se una a solamente un aminoácido en el complejo;
- la Reivindicación 8 no es clara porque no define la proteína reclamada por sus características técnicas estructurales y solo se refiere a parámetros inusuales mencionando que no se une a péptidos fuera de la diana con una relación de unión arbitraria, lo cual impide su comparación con el estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 1, 3, 5 a 16 y 37 a 42 no son claras porque los términos “al menos”, “o mayor”, “alrededor de” son imprecisos e impiden distinguir la solicitud del arte previo;
- la Reivindicación 16 no es clara porque menciona un resultado a alcanzar sin definir el producto, sino las alternativas presentes y futuras;
- la Reivindicación 19 no es clara porque es dependiente de sí misma;
- las Reivindicaciones 24, 29, 31, 33, 37 a 42, 60 a 63 y 67 no son claras porque hacen referencia al Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 26 y 32 no son claras porque mencionan que la SEQ ID NO: 260 es una secuencia de LCVR, pero según el Capítulo Descriptivo corresponde al CDR1 de cadena ligera;
- las Reivindicaciones 36 y 64 carecen de soporte porque reclaman múltiples combinaciones de CDRs que no han sido obtenidas y probadas en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 37 a 42 no son claras reclaman secuencias de al menos 80%, 90% o 95% idénticas a las mencionadas. Sin embargo el Capítulo Descriptivo no explora variaciones de las secuencias reclamadas;
- la Reivindicación 43 no es clara porque caracteriza la proteína de unión solamente en términos de un resultado a alcanzar, lo que impide establecer el alcance reclamado;
- la Reivindicación 44 no es clara y carece porque reclama una proteína de unión indicando que “*se une al mismo epítipo que una proteína de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-42*”, lo que no define de forma inequívoca la estructura de la proteína de unión y abarcaría proteínas que exceden lo obtenido y probado en el Capítulo Reivindicatorio;
- la Reivindicación 58 no es clara porque no define la molécula de ácido nucleico por su secuencia de nucleótidos, sino que se refiere a la proteína (CAR) que codifica y

tampoco caracteriza las secuencias de cada uno de los dominios que conforman el CAR;

- las Reivindicaciones 18 y 72 no son claras porque el término “*cuerpo T*” no es reconocido en el campo técnico y parece corresponder a una traducción literal del término “T-body”;

b- i) Con respecto a la objeción a las Reivindicaciones 1, 5, 8, 43 y 44 por reivindicar una proteína de unión a antígeno en más de una Reivindicación independiente, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Específicamente, las antiguas Reivindicaciones 43 y 44 se han eliminado, y las nuevas Reivindicaciones 8 y 11 (antiguas Reivindicaciones 5 y 8, respectivamente) ahora dependen de la única Reivindicación independiente que se dirige a un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de este: la Reivindicación 1. Por tanto considero completamente superada la objeción.

ii) Se objetaron las Reivindicaciones 24 a 28, 30 y 32 a 35 por supuestamente carecer de concisión debido a que, el pliego reivindicatorio “comprende múltiples reivindicaciones que reclaman la misma materia, es el caso de las parejas de reivindicaciones 24 y 33, 25 y 30, 26 y 32, 27 y 34, y 28 y 35”.

En respuesta, me permito respetuosamente expresa mi desacuerdo con esta objeción a las reivindicaciones y me permito señalar que en base a los contenidos del Capítulo Descriptivo y el conocimiento general en el arte al momento de la invención, la persona medianamente versada en la materia hubiese comprendido fácilmente que las Reivindicaciones 24 a 28, 30, y 32 a 35 están dirigidas a un alcance de la invención diferente y por lo tanto hubiese hallado las reivindicaciones claras y concisas.

No obstante, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar la tramitación de la solicitud, se han eliminado las reivindicaciones 24 a 28, 30, y 32 a 35, por tanto considero completamente superada la objeción relacionada.

iii) Se objetaron las Reivindicaciones 1, 5 y 8 por supuestamente no tener suficiente sustento en el Capítulo Descriptivo debido a que, de acuerdo con el Despacho, las Reivindicaciones 1, 5 y 8 reclaman “*una proteína de unión que se une al complejo HLA-A2:NY-ESO-1 sin identificar todas las características técnicas esenciales de la proteína*”.

Como respuesta, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, específicamente, la Reivindicación 1 ahora menciona las seis secuencias específicas de aminoácidos de las CDR de cadena pesada y de cadena ligera de los anticuerpos reivindicados, y los fragmentos de unión al antígeno de estos, las características técnicas esenciales de la proteína de acuerdo con la sugerencia del Despacho, y las Reivindicaciones 5 y 8 ahora dependen de la Reivindicación 1.

iv) Con respecto a la objeción a las Reivindicaciones 1, 3, 5 a 16 y 37 a 42 por supuestamente carecer de claridad por el uso de los términos "*al menos*", "*o mayor*", y "*alrededor de*", me permito respetuosamente señalar que sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, las Reivindicaciones 3 y 37 a 42 se han eliminado, y los términos "*al menos*", "*o mayor*", "*alrededor de*" se han eliminado de las Reivindicaciones 1 y 5 a 16. Por tanto, considero completamente superada las objeciones relacionadas.

v) Con respecto a la objeción a la Reivindicación 16 por supuestamente carecer de claridad por reivindicar la proteína de unión como "un resultado a alcanzar" sin "definir el producto", me permito respetuosamente señala que, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, en la Reivindicación 1 (de la cual depende la Reivindicación 16) se han incluido las características técnicas esenciales del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de este. Por tanto dado que la Reivindicación 16 dependen de la Reivindicación 1, incluye todas las características técnicas incluidas en está. Por consiguiente considero completamente superada la objeción.

vi) Con respecto a la objeción a la Reivindicación 19 por falta de claridad por depender de sí misma, me llamar nuevamente la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 19 se ha modificado corrigiendo este error tipográfico y ahora depende de la Reivindicación que la precede.

De forma similar, con respecto a la objeción a las Reivindicaciones 24, 29, 31, 33, 37 a 42, 60 a 63 y 67 por supuesta falta de claridad por referirse a las Tablas del Capítulo Descriptivo, me permito señalar que las modificaciones de las reivindicaciones que se acompañan eliminan las referencias a las Tablas del Capítulo Descriptivo y consecuentemente, esta objeción se vuelve irrelevante.

vii) En relación con la objeción a las Reivindicaciones 26 y 32 por supuesta falta de claridad porque "*mencionan que la SEQ ID NO: 260 es una secuencia de LCVR*,

pero esta corresponde al CDR1 de cadena ligera, como se evidencia en la Tabla 1”, me permito señalar que, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, las Reivindicaciones 26 y 32 se han eliminado.

De forma similar, con respecto a la objeción a las Reivindicaciones 36 y 64 por supuestamente carecer de sustento en la memoria descriptiva porque “reclaman múltiples combinaciones de CDRs que no han sido obtenidas y probadas en la descripción”, me permito señalar que, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar la tramitación de la solicitud, las reivindicaciones 36 y 64 se han eliminado.

Similar a lo anterior, con respecto a la objeción a las Reivindicaciones 37 a 42 por supuestamente no estar sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque “reclaman secuencias al menos 80%, 90% o 95% idénticas a las mencionadas” y no demuestran “que se hayan explorado diferentes variantes de las secuencias señaladas correspondientes a los porcentajes de identidad reclamados”, me permito señalar que, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, las Reivindicaciones 37 a 42 se han eliminado.

Con respecto a la objeción a la Reivindicación 44 por supuestamente carecer de claridad porque “caracteriza la proteína de unión solamente en términos de un resultado a alcanzar”, me permito señalar que, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar la tramitación de la solicitud, la Reivindicación 43 se ha eliminado.

De forma análoga, en relación con la objeción a la Reivindicación 44 por supuestamente no tener sustento en la memoria descriptiva porque “no define de forma inequívoca la estructura de la proteína de unión” y porque “abarcaría proteínas que exceden lo obtenido y probado en la solicitud”, la Reivindicación 44 se ha eliminado.

Similar a lo anterior, con respecto a la objeción a la Reivindicación 58 por supuestamente carecer de claridad porque no “define la molécula de ácido nucleico por su secuencia de nucleótidos”, me permito, sin aceptar esta objeción y solamente con el interés de acelerar la tramitación de la solicitud, la Reivindicación 58 se ha eliminado,

viii) Finalmente, se objetaron las Reivindicaciones 18 y 71 por supuestamente ser poco claras por el uso del término “cuerpo T”. Con respecto a la Reivindicación 71, la misma se ha eliminado, por tanto considero superada la objeción.

Sin embargo, con respecto a la Reivindicación 18, me permito respetuosamente expresar mi desacuerdo, en tanto en base a los contenidos aportados por el Capítulo Descriptivo, y el conocimiento general en el arte al momento de la invención, la persona medianamente versada en la materia habría hallado al término “cuerpo T” como claro y definido.

Por ejemplo, véase la página 59 del Capítulo Descriptivo divulga que:

*“las células efectoras inmunes para su uso con los CAR como se describe en la presente comprende linfocitos T. Tales **linfocitos T recombinantes se denominan «cuerpos T» en la presente.***

*En una modalidad de la presente descripción, un cuerpo T incluye un CAR de la descripción que comprende un dominio de unión específico de la diana extracelular, un dominio transmembrana, un dominio de señalización intracelular (tal como un dominio de señalización derivado de CD3zeta o FcRgamma) y/o uno o más dominios de señalización coestimuladora derivados de una molécula coestimuladora, tal como, de manera no taxativa, CD28, CD137, CD134 o CD278. En otra modalidad de la presente descripción, un cuerpo T incluye un CAR de la descripción que comprende un dominio de unión específico de la diana extracelular, un dominio transmembrana, una región bisagra o espaciador entre el dominio de unión extracelular y el dominio transmembrana, un dominio de señalización intracelular (tal como un dominio de señalización derivado de CD3zeta o FcRgamma) y/o uno o más dominios de señalización coestimuladora derivados de una molécula coestimuladora. En aún otra modalidad de la presente descripción, **un cuerpo T incluye un CAR de construcción de cuerpo T que comprende un dominio de unión específico de la diana extracelular y un dominio constante del receptor de linfocitos T. El dominio de unión específico de la diana extracelular adecuado para su uso en un cuerpo T que comprende cualquiera de los CAR descritos en la presente puede comprender un Fab, un Fab', un (Fab')₂, un Fv, o un Fv de cadena simple (scFv) de una proteína de unión al antígeno de la descripción.**” (Énfasis añadido).*

Teniendo en cuenta los contenidos explícitos del Capítulo Descriptivo, y el conocimiento general en el arte al momento de la invención, la persona medianamente versada en la materia hallaría fácilmente que el término de la Reivindicación “cuerpo T” y las reivindicaciones son claras y se encuentran definidas.

iix) En vista de las modificaciones realizadas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y

soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

5. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Particularmente, porque se reclama una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLA-A2:péptido NY-ESO-1 en al menos un aminoácido seleccionado de M160, W161 y Q164, así como proteínas que se unen al mismo epítipo o compiten por la unión a dicho epítipo; pero el Capítulo Descriptivo no ha explorado la multiplicidad de moléculas reivindicadas ni presenta evidencia técnica para todas las proteínas de unión que reconozcan al menos uno de dichos aminoácidos o se unan a este epítipo. Asimismo, se reclaman secuencias al menos 80% idénticas a las SEQ ID NO indicadas en la Tabla 1, aunque no se han explorado variantes de esas secuencias que sustenten dichos porcentajes de identidad. El Capítulo Descriptivo únicamente contiene evidencia técnica de los anticuerpos enumerados en las Tablas 1 a 3.

b- En respuesta deseo expresar mi desacuerdo en tanto, en base a los contenidos del Capítulo Descriptivo y el conocimiento general en el arte al momento de la invención con respecto a la elaboración y el uso de los anticuerpos reivindicados, o los fragmentos de unión a antígeno de estos, y los CAR y las composiciones que comprenden dichos anticuerpos, o los fragmentos de unión a antígeno de estos, y los CAR reivindicados por las reivindicaciones, la persona medianamente versada en la materia hallaría a la invención reclamada como totalmente descrita y sustentada por los contenidos del Capítulo Descriptivo y, además, dicha persona sería capaz de elaborar y usar los anticuerpos reivindicados, o los fragmentos de unión a antígeno de estos, y los CAR y las composiciones que comprenden dichos anticuerpos, o los fragmentos de unión a antígeno de estos, y los CAR sin ninguna experimentación innecesaria.

No obstante, sin aceptar de manera alguna esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, me permito llamar nuevamente la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Específicamente, la Reivindicación 1, y las reivindicaciones que dependen de la misma, ahora están dirigidas en general a ***anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que se unen específicamente a un epítipo conformacional para un péptido de carcinoma de células escamosas esofágico 1 de Nueva***

York (Péptido NY-ESO-1) presentado por HLA-A2, que comprende seis secuencias específicas de aminoácidos de CDR de cadena pesada y cadena ligera, incluyendo las de mAb24955N.

De acuerdo con lo anterior, el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención. Por lo anterior considero que la objeción del Despacho ha sido superada, en tanto el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia.

6. a- El Despacho considera que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes, lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común es proteínas de unión al antígeno que se unen al complejo HLA-A2:péptido NY-ESO-1, lo que ya se encuentra divulgado en WO 2010/106431 (D1) y WO 2016/210365 (D2). Por otro lado, el Despacho identifica (14) grupos inventivos a saber:

- **Grupo Inventivo 1:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 2/10, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 2/10, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 50 y 58 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 2:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:22/30, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 22/30, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 50 y 58 a 72 parcialmente).

- **Grupo Inventivo 3:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:
- péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:42/50, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 42/50, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 50 y 58 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 4:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:62/70, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 62/70, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 5:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:82/90, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 82/90, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 6:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:102/110, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR)

que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 102/110, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).

- **Grupo Inventivo 7:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:122/130, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 122/130, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 8:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:142/150, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 142/150, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 50 y 58 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 9:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:162/170, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 162/170, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 10:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:180/186, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de

polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 180/186, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).

- **Grupo Inventivo 11:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:196/203, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 196/203, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 12:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:
 - péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:211/219, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 211/219, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).
- **Grupo Inventivo 13:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLAA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:230/238, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 230/238, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula

efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 24, 27, 29, 31, 33, 34, 36 a 50, 58 a 65 y 67 a 72 parcialmente).

- **Grupo Inventivo 14:** Una proteína de unión al antígeno que se une al complejo HLA2:péptido NY-ESO-1 que comprende las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO:250/258, una composición que comprende la proteína de unión, una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de unión, un vector que comprende la molécula de polinucleótido, una célula que expresa el polinucleótido o el vector; una molécula de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un dominio de unión que tiene las secuencias HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 250/258, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico y una célula efectora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector (Reivindicaciones 1 a 50 y 58 a 72 parcialmente).

b- En respuesta, sin aceptar de ninguna manera esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, me permito llamar nuevamente la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Específicamente, las reivindicaciones están dirigidas en general a anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, y CAR que comprenden un fragmento de unión a antígeno, que se unen específicamente a un complejo HLA-A2:Péptido de carcinoma de célula escamosa esofágica 1 de Nueva York (Péptido NY-ESO-1), donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de este, comprende una **región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 4, una HCDR2 de SEQ ID NO: 6, una HCDR3 de SEQ ID NO: 8, una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 12, una LCDR2 de SEQ ID NO: 14, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 16.**

Como se analiza en forma detallada más adelante, D2 solo o en combinación con cualquier referencia citada, no divulga ni sugiere dichos anticuerpos, ni los fragmentos de unión a antígeno de estos. Además, dichos anticuerpos, o los fragmentos de unión a antígeno de estos, que tienen la característica técnica especial de las seis secuencias de CDR reclamadas también comparten la actividad común de, por ejemplo, unión específica a un epítipo conformacional de un péptido NY-ESO-1 presentado por HLA-A2 y carecen de unión a péptidos inespecíficos.

Así entonces, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende un único concepto inventivo y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

7. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 18, 23, 24, 29, 31, 33 y 37 a 50, carecen de novedad a la luz de D1 y D2.

Particularmente, el Despacho señala que D1 menciona un anticuerpo que se une al complejo péptido NY-ESO-1157-165/HLA-A*0201 (péptido SLLMWITQV) en los residuos “MW”, que corresponden a las posiciones 160 y 161. Los anticuerpos 3M4E5 y 3M4F4 también se unen al péptido NY-ESO-1157-165 que comprende una cisteína o una valina en la posición 9. Adicionalmente, D1 menciona los residuos del Fab 3M4E5 que entran en contacto con el péptido NY-ESO-1157-165, donde se evidencia que las posiciones S26, R27 y Y32 del CDR1 de cadena ligera interactúan con el residuo Q8 del péptido (que corresponde a la posición 164), los CDRs 2 y 3 de cadena pesada y el CDR3 de cadena ligera también interactúan con los residuos M4 y W5 del péptido (que corresponden a las posiciones 160 y 161).

Además, D1 menciona que los anticuerpos 3M4E5 y 3M4F4 se unen al péptido NY-ESO-1157-165 con una K_D de 47 y 95 nM, respectivamente y que se unen al péptido que comprende una cisteína o una valina en la posición 9. D1 también menciona que el anticuerpo es un $F(ab')_2$, un scFv, un diacuerpo, triacuerpo o tetracuerpo y que tiene una etiqueta detectable. Además, divulga el ácido nucleico que codifica el anticuerpo, una composición que comprende el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, una célula transformada con una molécula de ADN que codifica el anticuerpo y un vector que expresa el ácido nucleico que codifica el anticuerpo.

A su vez, D2 menciona un constructo de unión que comprende una fracción de anticuerpo, que se une al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01 (tanto al péptido 157-165 SLLMWITQC, como al mutante C9V) e interactúa con los residuos 4 y/o 5 (correspondientes a las posiciones 60 y 161), donde el constructo es un receptor de antígeno quimérico (CAR). D2 también menciona que el receptor de antígeno quimérico comprende un dominio extracelular que contiene la fracción de anticuerpo, un dominio transmembrana, un dominio de señalización intracelular que comprende una secuencia de señalización de CD3 ζ y de CD28 y un dominio coestimulador que puede ser de CD28 o 4-1BB.

b- En respuesta, sin aceptar de ninguna manera esta objeción y solamente con el interés de acelerar el trámite, me permito llamar nuevamente la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Específicamente, las limitaciones de la Reivindicación 36, se han introducido en la Reivindicación 1. Por tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no se encuentra divulgadas en D1 o D2 y por lo tanto presentan novedad.

8. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D2.

El Despacho considera a D2 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 25, ya que divulga un constructo de unión que comprende una fracción de anticuerpo que se une al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01, donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada seleccionado de las SEQ ID NO: 16-34, que comprende una HC-CDR1 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 51-59, una HC-CDR2 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 60-66, una HC-CDR3 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 67-76 y un dominio variable de cadena ligera seleccionado de las SEQ ID NO: 36-50, que comprende una LC-CDR1 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 77-82, una LC-CDR2 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 83-87 y una LC-CDR3 que tiene una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 88-94.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 25 y D2, consiste en que la HCVR comprende la SEQ ID NO: 2.

Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a incluir específicamente la HCVR de SEQ ID NO: 2 proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que un anticuerpo que se une al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01 con una afinidad entre 6 y 153 nM y demuestra lisis de líneas celulares que expresan el complejo péptido-HLA, tanto en formato anticuerpo como CAR ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el anticuerpo que se une al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01 conocido en D2 con el fin de proporcionar otro anticuerpo alternativo?”.

Sin embargo, las metodologías para obtener anticuerpos de unión al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01, ya están divulgadas en D2 que se refiere a las técnicas que emplean librerías de presentación de fagos para identificar scFv que se unen al complejo NY-ESO-1/HLA-A*02:01, específicamente al péptido 157-165 SLLMWITQC y su variante C9V. Asimismo, divulga las metodologías de maduración de afinidad por mutagénesis aleatoria y metodologías para obtener receptores de antígeno quiméricos que comprenden los scFv que reconocen el complejo péptido-HLA.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia motivada a aplicar las metodologías del D2 para identificar anticuerpos de unión al complejo NYESO-1/HLA-A*02:01 alternativos a los allí divulgados, para así llegar al objeto de la Reivindicación 25. Por lo cual se considera obvia.

b- En respuesta, me permito expresar mi desacuerdo en tanto D2 no divulga ni sugiere la invención reivindicada y, además, no provee motivación ni una expectativa de éxito razonable a una persona medianamente versada en la materia para llegar a la invención reclamada.

De acuerdo con las modificaciones, las reivindicaciones se dirigen en general a ***anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que se unen específicamente a un epítipo conformacional de un péptido de carcinoma de célula escamosa esofágica 1 de Nueva York (Péptido NY-ESO-1) presentado por HLA-A2, que comprende seis secuencias específicas de aminoácidos de CDR de cadena pesada y cadena ligera, incluyendo las de mAb24955N.***

Específicamente, la Reivindicación 1 y las reivindicaciones que dependen de la misma, están dirigidas a anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que se unen específicamente a un epítipo conformacional de un complejo péptido de carcinoma de célula escamosa esofágica 1 de Nueva York (Péptido NY-ESO-1): presentado por HLA-A2, donde el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de este, comprende ***una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 4, una HCDR2 de SEQ ID NO: 6, una HCDR3 de SEQ ID NO: 8, una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 12, una LCDR2 de SEQ ID NO: 14, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 16.***

D2 se refiere a anticuerpos biespecíficos que comprenden construcciones que se unen al complejo NY-ESO-1/MHC clase I (EMC) y un scFv monoclonal anti-CD3ε humano. Sin embargo, D2 no divulga ni sugiere ***anticuerpos, ni fragmentos de unión a antígeno de estos, que se unan específicamente a un epítipo conformacional de un péptido NY-ESO-1 que comprende las seis secuencias específicas de aminoácidos de CDR*** reivindicados por las reivindicaciones.

Además, incluso si D2 divulgara todos y cada uno de los elementos de la invención reclamada (lo que claramente no hace), ***una persona medianamente versada en la materia no se hubiese visto motivado ni hubiese tenido expectativas razonables para seleccionar de una***

forma predecible los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que comprenden las secuencias específicas de CDR reclamadas por las reivindicaciones en base a los contenidos de D2.

Más aún, el nivel inventivo de la invención reivindicada se evidencia además por las propiedades superiores e inesperadas demostradas por los anticuerpos reivindicados. En particular, *el Solicitante ha hallado sorprendentemente anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que tienen secuencias específicas de CDR (tales como las presentes en mAb24955N) que se unen al péptido NY-ESO-1 en el contexto de HLA-A2 con alta especificidad y que no se unen a ningún péptido inespecífico en el contexto de HLA-A2.* Por ejemplo, tal como se demuestra en el Ejemplo 5 y en la Tabla 8, los *anticuerpos reivindicados, o fragmentos de unión a antígeno de estos, no tienen unión significativa a células T2 que porten ninguno de los péptidos inespecíficos predichos.*

Para mayor claridad, la parte relevante de la Tabla 8 se reproduce a continuación.

Extracto de la Tabla 8: Relación de anticuerpos anti-HLA-A2:NY-ESO-1 que se unen a linfocitos T2 pulsados con péptido fuera de la diana a células sin pulsar

Anticuerpo	Relación NY-ESO-1:157-165 wt a sin pulsar	Relación BCL9L:1351-1359 a sin pulsar	Relación GRID1:7-15 a sin pulsar	Relación EARS2:306-314 a sin pulsar	Relación ZDHHC1 (376-384) a sin pulsar	Relación ITCH (807-815) a sin pulsar	Relación MAGE H1:90-98 a sin pulsar	Relación FBXL22 :4-12 a sin pulsar	Relación URB1:1853-1861 a sin pulsar
mAb24955N	110.1	0.4	1.1	0.6	0.4	1	0.5	0.5	0.6
anti-NY-ESO-1 3M4E5_VH.hlgG1 T1_Fab_VL.hLambda_opt	102.2	146.9	22.8	0.6	25.6	10.5	0.6	1.1	141.8
anti-NY-ESO-1 3M4E5_VH.hlgG4s T1_Fab_VL.hLambda_opt	137.6	174.3	21	0.7	30.3	9.4	0.6	0.8	171.9
isotipo de control	0.7	1.4	0.7	0.6	1	1	0.5	0.6	2.4

Anticuerpo	Relación NY-ESO-1:157-165 wt a sin pulsar	Relación BCL9L: 1351-1359 a sin pulsar	Relación GRID1: 7-15 a sin pulsar	Relación EARS2: 306-314 a sin pulsar	Relación ZDHHC 1 (376-384) a sin pulsar	Relación ITCH (807-815) a sin pulsar	Relación MAGE H1:90-98 a sin pulsar	Relación FBXL22 :4-12 a sin pulsar	Relación URB1:1 853-1861 a sin pulsar
de IgG4s humana									
anti-HLA-A2	2.1	2.8	1.4	2.6	1.8	0.5	2.3	2.2	2.9
isotipo de control de IgG2a humana	0.6	1.1	1.7	1.9	1.1	0.8	1.7	1.5	2.1
isotipo de control de IgG1 humana	0.8	1.1	0.8	0.6	0.8	0.9	0.5	0.6	1.5
Anti-hFC	0.7	0.4	0.8	0.6	0.5	1	0.6	0.6	0.7
Anti-mFC	1.9	0.8	1.0	0.9	1.0	1.1	0.7	0.9	0.9
sin tinción	0.9	0.9	1.1	1.1	1.1	1	1.1	1	0.8

Tal como se conoce en el arte al momento de la invención, y como se provee en el Capítulo Descriptivo, *la unión no específica puede conducir a menor eficacia terapéutica y/o mayores efectos adversos (por ejemplo, citotoxicidad inespecífica que disminuye la actividad de muerte de células tumorales y/o causa efectos secundarios en los sujetos). Por lo tanto, la identificación de anticuerpos que tienen unión inespecífica mínima es beneficiosa para desarrollar terapéuticas dirigidas a NY-ESO-1.*

Por lo tanto, el problema resuelto por la presente solicitud es proveer *moléculas biespecíficas de unión a antígeno que se unen a un epítipo conformacional de un péptido NY-ESO-1 que comprenden las secuencias específicas de CDR*, tal como lo reivindican las reivindicaciones, que *minimizan en forma significativa la unión inespecífica, proveyendo así una ventaja significativa e inesperada por sobre cualquier otra composición y método del arte al momento de la invención.*

En base a lo anterior, es claro que D2 no divulga ni sugiere la invención reclamada. Más aún, en base a los contenidos de D2, una persona medianamente versada en la materia no se habría visto motivado ni hubiese esperado razonablemente seleccionar los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, con las secuencias específicas de aminoácidos reivindicadas por las reivindicaciones que se ha demostrado en los ejemplos de la memoria

descriptiva que se unen en forma selectiva, eficaz y potente a NY-ESO-1. Por lo tanto, la invención reivindicada no hubiese sido obvia para una persona medianamente versada en la materia en base a los contenidos de las referencias citadas, solas ni combinadas. Por consiguiente, se solicita que se reconsidere y se retire esta objeción a las reivindicaciones.

9. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por concepto de solicitud de examen adicional.