

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0017664
Asunto: Solicitud de patente para: PÉPTIDOS
Solicitante: HUBRO THERAPEUTICS AS
Fecha de solicitud: 22 de diciembre de 2021

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **5399**, notificado el 15 de marzo de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 16 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 16 de febrero de 2022:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para indicar que cada una de las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8 es cualquier residuo de aminoácido excepto cisteína. El soporte para esta modificación se encuentra en la página 24, líneas 15 a 21, de la descripción originalmente presentada;
- se modificó la reivindicación 6 anteriormente presentada para trasladar la característica preferente a una nueva reivindicación 7;
- se modificó la reivindicación 7 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 8) para eliminar las características preferentes;
- se eliminaron las reivindicaciones 8 a 11 anteriormente presentadas;
- se modificó la reivindicación 19 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 16) para indicar que el paso i) del método reclamado se lleva a cabo en un sujeto o paciente con cáncer. El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 65, líneas 11-15, de la descripción originalmente presentada, la

cual indica que el péptido, la mezcla de péptidos, etc. de la invención se pueden administrar a un sujeto;

- se modificó la reivindicación 19 anteriormente presentada adicionalmente para indicar que el paso i) del método reclamado sirve para identificar si un sujeto o paciente con cáncer tiene una mutación por desplazamiento del marco de lectura de -1a en TGFβR2. El soporte para esta modificación se encuentra en la página 10, líneas 2 a 6, y en la página 70, líneas 18 y 19, de la descripción originalmente presentada; y
- se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en consecuencia.

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 QUE LA MATERIA RECLAMADA SUPUESTAMENTE NO ES UNA INVENCION

El examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 12, 16 y 17 anteriormente presentada no es una invención, ya que en su opinión la mutación en la proteína TGFβR2 es una mutación que se produce de forma natural.

Al respecto, como primera medida me permito indicar que las reivindicaciones 8 a 11 anteriormente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial. Sin embargo, amablemente me permito señalar que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes no se produce de forma natural. En particular, la SEQ ID NO: 8 mencionada en la reivindicación 1 tiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones 121 y 135 de la misma, la cual no es una sustitución de origen natural. Específicamente, la página 24, líneas 15 a 21, de la descripción originalmente presentada revela que la SEQ ID NO: 8 es la secuencia del TGFβR2 que tiene la mutación por desplazamiento del marco de -1a y que tiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones 121 y 135 de la misma. La nueva reivindicación 1 menciona que los péptidos de la misma contienen al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8, de modo que los péptidos mencionados en la nueva reivindicación 1 no son péptidos de una proteína de origen natural y sí son una invención.

Asimismo, cabe destacar que la materia de las reivindicaciones que dependen de la reivindicación 1, o que se refieren a la reivindicación 1, es también una invención. Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

III. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador afirma en el oficio que aquí se contesta que el título de la solicitud no refleja el contenido de la descripción y las reivindicaciones. Por lo tanto, el Solicitante ha decidido modificarlo de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, es decir, de la siguiente manera:

*"PÉPTIDOS VARIANTES DERIVADOS DE TGFBR2 CON MUTACIÓN POR DESPLAZAMIENTO DEL
MARCO DE LECTURA"*

Así pues, considero que la presente solicitud cumple con lo requerido en el literal d) del Artículo 27 de la Decisión 486 y, por ende, la objeción a este respecto se ve superada.

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

4.1. Reivindicación 5 anteriormente presentada

El Examinador considera que la reivindicación 5 anteriormente presentada carece de claridad y de soporte en la descripción porque la solicitud no ha explorado todos los péptidos derivados de la SEQ ID NO: 8 que comprenden al menos 8 aminoácidos. El Examinador ha objetado que la SEQ ID NO: 8 contiene residuos variables que no están especificados en la reivindicación.

En lo que respecta a los residuos variables, me permito señalar que las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8 se definen en el listado de secuencias y en la página 24, líneas 15 a 21, de la descripción originalmente presentada como cualquier aminoácido excepto cisteína. Sin embargo, la reivindicación 1 ha sido modificada para indicar explícitamente que cada una de las posiciones 121 y 135 es cualquier aminoácido excepto cisteína. Por lo tanto, los residuos variables están definidos.

El Solicitante también sostiene que las reivindicaciones están suficientemente respaldadas por la descripción. En particular, la nueva reivindicación 1 indica que los péptidos comprenden al menos 8 aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 y comprenden al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8. La presente solicitud incluye datos que muestran que los péptidos según la nueva reivindicación 1 son capaces de inducir una respuesta inmunitaria. En particular, las Figuras 10 y 11 muestran que las SEQ ID NO: 5 y 7 (es decir, fsp2 y fsp4) son capaces de inducir una respuesta inmunitaria contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFβR2.

Además, la página 63, líneas 22 a 25, de la descripción originalmente presentada proporciona una explicación técnica de por qué se espera que el péptido de la SEQ ID NO: 28 (es decir, fsp6a) sea capaz de inducir una respuesta inmune, a saber, porque tiene una única sustitución de aminoácido (es decir, una sustitución de C a G) en comparación con el péptido de la SEQ ID NO: 26 (es decir, fsp6) que ha demostrado experimentalmente ser inmunogénico (el cual se muestra en la Figura 13 de la descripción originalmente presentada).

Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 indica que una característica de los péptidos es que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFβR2. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 no abarca simplemente todos los péptidos que comprendan un fragmento de la SEQ ID NO: 8, y solo aquellos péptidos que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFβR2 caen dentro del alcance de la nueva reivindicación 1. El experto en la materia sabe cómo comprobar si los péptidos provocan una respuesta inmunitaria contra un objetivo en particular, y la presente solicitud proporciona un ejemplo de un método para hacerlo. Por consiguiente, el experto en la materia sabría cómo comprobar si los péptidos entran dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.

En consecuencia, los péptidos de la invención sí se encuentran soportados por la descripción de la presente solicitud.

4.2. *Reivindicación 6 anteriormente presentada*

La reivindicación 6 anteriormente presentada ha sido modificada para eliminar la característica preferente de la misma. La característica preferente ahora se menciona en la nueva reivindicación 7.

Ahora bien, aunque el Examinador no lo objetó, el Solicitante ha eliminado las características preferentes de la reivindicación 7 anteriormente presentada (nueva reivindicación 8) en vista de la objeción al término “preferentemente” en la reivindicación 6 anteriormente presentada. Así pues, la objeción a este respecto se ve superada.

4.3. *Reivindicación 19 anteriormente presentada*

El Examinador considera que la reivindicación 19 anteriormente presentada no es clara porque no indica ningún criterio para seleccionar el péptido. Sin embargo, la nueva reivindicación 16 (que corresponde a la reivindicación 19 anteriormente presentada) menciona que se selecciona un péptido, célula T, molécula de ácido nucleico, etc., de la invención si el sujeto o paciente con cáncer tiene una mutación por desplazamiento del marco de lectura en la proteína de TGFβR2, y que la mutación por desplazamiento del marco de lectura debe ser una mutación por desplazamiento del marco de lectura de -1a. Por lo tanto, sí existen criterios en la nueva reivindicación 16 para seleccionar un péptido, molécula de ácido nucleico, célula T, etc., de la presente invención, de modo que la reivindicación sí es clara.

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.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO 99/58552	<i>"Peptides"</i>	18 de noviembre de 1999
D2 ²	Prickett, S. R., et al., <i>Clinical & Experimental Allergy</i>	<i>"Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy"</i>	21 de abril de 2015

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador asegura que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 5, 6, 13 a 15, 18 y 19 anteriormente presentadas. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

El Solicitante sostiene que las reivindicaciones tienen nivel inventivo porque no habría sido obvio proporcionar los péptidos de la invención en vista de D1 y D2.

El Examinador reconoce que la diferencia entre la SEQ ID NO: 17 de D1 y los péptidos de la reivindicación 1 es que la SEQ ID NO: 17 tiene un residuo de cisteína en la posición correspondiente a la posición 135 de la SEQ ID NO: 8 de la reivindicación 1.

Por consiguiente, no habría sido obvio para un experto en la materia sustituir las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8 por un aminoácido distinto de la cisteína. En particular, el experto en la materia sabe que la sustitución de un residuo de aminoácido puede afectar la actividad biológica, como por ejemplo la inmunogenicidad, de un péptido. El experto en la materia también sabe que no es posible predecir si un péptido conservará la inmunogenicidad después de la sustitución de un residuo de aminoácido. Por lo tanto, no era obvio si la sustitución de un residuo de cisteína afectaría la actividad biológica del péptido. De hecho, D2 revela, en el primer párrafo de la página 1018, que “La reactividad de las células T del péptido modificado debe reconfirmarse”, de modo que D2 enseña que la modificación del péptido puede afectar la inmunogenicidad del péptido y que no se puede predecir el efecto de la modificación.

¹<https://patents.google.com/patent/WO1999058552A2/en?q=WO9958552>
²Prickett, S. R., Rolland, J. M., & O'Hehir, R. E. (2015). Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(6), 1015–1026. URL: <https://doi.org/10.1111/cea.12554>

Por el contrario, en la presente solicitud, las Figuras 10 y 11 de la descripción originalmente presentada muestran que los péptidos que tienen una sustitución de una de las posiciones 121 y 135 de la misma conservaron la inmunogenicidad, tal como lo demuestra un índice de estimulación de al menos 2.

Además, D2 de hecho revela que “algunos péptidos” requieren modificación, como la sustitución de residuos de cisteína (párrafo final de la página 1017 de D2), de modo que D2 no enseña que todos los péptidos deben modificarse para reemplazar los residuos de cisteína. Por lo tanto, no habría sido obvio modificar el péptido de TGFβR2 -1a para reemplazar los residuos de cisteína de las posiciones 121 y 135 del mismo con cualquier otro aminoácido.

Asimismo, aunque un péptido que tiene una sustitución de un residuo de cisteína puede ser inmunogénico, tampoco es posible predecir si existe reactividad cruzada con el péptido no sustituido correspondiente. Esta reactividad cruzada es importante ya que un péptido sustituido debe ser capaz de inducir una respuesta inmune al objetivo deseado, es decir, el TGFβR2 mutado -1a de origen natural. Como se describe en la página 84, líneas 8-13, de la descripción originalmente presentada, las Figuras 10 y 11 muestran que los péptidos de la presente invención indujeron células T que presentan reactividad cruzada con péptidos de la proteína de TGFβR2 con desplazamiento del marco de lectura de -1a que está presente de manera natural. No habría sido obvio que la sustitución de los residuos de cisteína en las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8 daría como resultado péptidos con reactividad cruzada.

Adicionalmente, me permito destacar que el experto en la materia no habría considerado D2 ya que se refiere a péptidos terapéuticos para tratar alergias, y no a péptidos terapéuticos para tratar o prevenir el cáncer. En D2 se describe que el mecanismo de acción de los péptidos terapéuticos para el tratamiento de alergias es la anergia, que es la evitación de una respuesta inmune (véase, en particular, la Figura 2 y la página 2, columna 2, párrafo 2, de D2). Por el contrario, los péptidos terapéuticos para el tratamiento o prevención del cáncer deben ser capaces de inducir una respuesta inmunitaria. Por lo tanto, el experto en la materia en el campo de las inmunoterapias contra el cáncer no consideraría un documento que se refiera a un mecanismo de acción opuesto.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 16 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 dichos documentos para llegar a los péptidos reivindicados, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VII. PETICIÓN

7.1. 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.

7.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera 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.

VIII. ANEXOS

8.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 16 reivindicaciones.

8.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908