

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Señores
XYPHOS BIOSCIENCES INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “RECEPTORES NKG2D MODIFICADOS QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/059846
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 05 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/755,776 05 de noviembre de 2018.

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 07 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0007302, 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 acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseñar un receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de mamífero de una molécula heteróloga unida a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, que no active ni señalice directamente dicha célula.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor NKG2D modificado no natural, en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 07 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0007302.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0007302 el 07 de mayo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "RECEPTORES NKG2D MODIFICADOS QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN".

4.2. 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 porque no define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho receptor mutante, la cual como se evidencia en la descripción corresponde a las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18, 21-25, y 27 a 29. Además, no se indica el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 ni la secuencia de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas de la molécula reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.
- La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción porque define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de que este "(...) comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina (...)", por lo que, no es posible determinar las combinaciones de mutaciones particulares y, por lo tanto, establecer el alcance de la reivindicación. En consecuencia, se están abarcando receptores NKG2D mutantes que no han sido explorados ni contemplados por el solicitante y resultan especulativos frente a la capacidad de este para no activar ni señalar directamente una célula de mamífero. Lo anterior, debido a que no se indica el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 ni la secuencia de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los receptores NKG2D modificados no naturales que se encuentren soportados en la descripción.
- La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "y/o" es imprecisa y no limita el alcance de la reivindicación. Se le sugiere al solicitante eliminar dicha expresión e incluir términos precisos.

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona que el residuo 199 es “fenilalanina”, en lugar de indicar adecuadamente que el aminoácido corresponde a “fenilalanina”. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes.
- Las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 10 no son claras porque definen un receptor NKG2D modificado en términos de los resultados que se pretenden alcanzar que dan cuenta de la actividad de dicha molécula, en razón a que se menciona que esta “(...) en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, (...) y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica”; “(...) activa o señala la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero”; “(...) afecta directamente a la célula de mamífero independiente de cualquier receptor sobre o en la célula que no sea el receptor NKG2D modificado no natural”; “(...) es internalizada por la célula de mamífero y en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero”; “(...) proporciona a la célula de mamífero un marcador detectable por un sistema de detección o imagenología in vivo, ex vivo, o in vitro”; y “(...) daña la célula por emisión de energía o interrumpir la membrana celular”. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el receptor NKG2D modificado exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas.
- Las reivindicaciones 4, 9, 13 y 14 no son claras porque hacen referencia a “(...) el átomo o molécula heteróloga internalizada (...)”; “(...) el átomo o molécula heteróloga proporciona (...)”; y “Un método in vitro para administrar un átomo (...)” que resulta en una afirmación incoherente desde el punto de vista biotecnológico, en razón a que un único átomo no podría ser capaz de generar algún tipo de efecto técnico sobre el receptor NKG2D tal como activar o señalar la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero, sino que será una molécula heteróloga, formada por múltiples átomos, tales como las citocinas, quimiocinas, linfocinas, citotoxinas entre otras, las que ayudaran a generar dicho propósito. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y eliminar la referencia a “átomo” de las mencionadas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 6, 8 y 10 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no indican específicamente cual es el dominio coestimulante que se encuentra unido al receptor NKG2D modificado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los dominios coestimulantes que se encuentran unidos al receptor NKG2D modificado teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 2 a 5, 7, 9, 13 y 14 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no mencionan cual es la molécula heteróloga específica que se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas heterólogas contempladas que

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

se unen a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, teniendo en cuenta lo soportado en la descripción.

- La reivindicación 13 no es clara porque presenta errores de redacción puesto que menciona que el método comprende a una célula de mamífero “(...) *un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado* (...)”. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la mencionada reivindicación.
- Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no definen un método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. Además, se está definiendo en términos de los resultados que se pretenden alcanzar, puesto que se indica que la etapa en el método comprende “(...) *administrar a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado, en el que el receptor NKG2D modificado no activa ni envía señales directamente a la célula de mamífero cuando se une al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado*”, pero no se menciona el “como” se lleva a cabo dicha etapa. Finalmente, no se menciona cual es la molécula heteróloga específica que se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado. Se le sugiere al solicitante definir el método en términos de sus características técnicas esenciales teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

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

4.3. 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.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama un receptor NKG2D modificado en términos de que este “(...) *comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina* (...)”, definición que abarca un gran número de posibilidades estructurales, puesto que no se indica el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 ni la secuencia de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones.

Por otra parte, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama un método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga que comprende administrar a “cualquier” célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

modificado de la invención, “cualquier” molécula heteróloga unida a “cualquier” dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado.

En este sentido, la descripción únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B y 18); y para un método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero que comprende administrar a células T que expresan NKG2D no naturales modificados citocinas unidas a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ortogonales que reconocen dicho receptor (Ejemplos 7 y 8).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de noviembre 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	WO2017024131	“Insertable variable fragments of antibodies and modified $\alpha 1$ - $\alpha 2$ domains of NKG2D ligands, and non-natural NKG2D ligands that bind non-natural NKG2D receptors”	09 de febrero de 2017
D2	Culpepper D. J. <i>et al.</i> , <i>Mol Immunol.</i>	“Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions”	01 de enero de 2012
D3	WO2017/136818	“Compositions and methods for targeted cytokine delivery”	10 de agosto de 2017

D1¹ divulga la producción de polipéptidos que tienen propiedades de unión a antígeno específicas de dominios Fv, por ejemplo, fragmentos variables insertables de anticuerpos y dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados de ligandos NKG2D (Resumen).

D2² divulga una gama enfocada de alteraciones estructurales de las tirosinas del receptor NKG2D, en donde se midió la afinidad de unión y la termodinámica con tres ligandos proteicos diferentes. Los resultados de las interacciones del ligando NKG2D comparan el efecto hidrofóbico en esta interfaz con los efectos hidrofóbicos observados para los mutantes de tirosina HyHEL-63 que interactúan con HEL y T-mod que interactúan con mutantes de tirosina peptídica (Resumen).

D3³ divulga composiciones y métodos para la administración dirigida de citocinas. Las composiciones comprenden una citocina unida a un ligando NKG2D o a un ligando PD1

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017024131A1/en?q=WO2017024131>

²Culpepper D. J. *et al.*, 2012. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. *Mol Immunol.* 48(4): 516–523. Recuperado desde: doi:10.1016/j.molimm.2010.10.007.

³<https://patents.google.com/patent/WO2017136818A2/en?q=WO2017%2f136818>

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

que pueden mejorar la inmunoterapia al limitar los efectos secundarios asociados a esta (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

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 (NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024) refiere a: *“Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina, en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios α 1- α 2 modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, y en donde el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica”*. 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 receptor NKG2D modificado que comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina,	Receptor NKG2D doble mutante que comprende las sustituciones Y152A y Y199A (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14).	Receptor NKG2D doble mutante que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones Y152 y Y199 (Página 4, Párr. 4).
en donde el receptor está unido a una célula de mamífero y no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo	No menciona	En una construcción de NKG2D humano correspondiente al dominio extracelular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp, Ser, Phe, Ile, Leu, Val y Ala (Página 4, Párr. 4).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un receptor NKG2D modificado caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 la cual presenta un 98.6% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 que caracteriza el receptor NKG2D modificado generado en la presente solicitud (Alineamiento 1). En este punto vale decir, que la SEQ ID NO: 82 comprende las mismas sustituciones de aminoácidos Y152A y Y199A realizadas por el solicitante en el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 20 (Fig. 18 - Descripción – Listado de secuencias).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

D1_S82	EPHHHHHGLNDIFEAQKIEWHENSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDE	60
SOLICITUD_S20	-----FLNSLFNQEVQIPLTESYCGPCPKNWICYKNNCYQFFDE	39

D1_S82	SKNWKYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSAHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSP	120
SOLICITUD_S20	SKNWKYESQASCMSQNASLLKVYSKEDQDLLKLVKSAHWMGLVHIPTNGSWQWEDGSILSP	99

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

```
*****
(posición Y122 equivalente a Y199 en NKG2D humano)
D1_S82      NLLTIIEMQKGDALYASSFKG IENCSTPNTYICMQRTV      160
SOLICITUD_S20 NLLTIIEMQKGDALYASSFKG IENCSTPNTYICMQRTV      139
*****

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: D1_S82      100.00   98.56
2: SOLICITUD_S20 98.56  100.00
```

Alineamiento N° 1: Entre el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 20 de la solicitud y el receptor NKG2D modificado de SEQ ID NO: 82 de D1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el receptor NKG2D modificado divulgado en D1, consiste en que el receptor NKG2D modificado reclamado se encuentra unido a una célula de mamífero y no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que no se indica la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el receptor NKG2D mutante, la cual como se evidencia en la descripción corresponde a las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18, 21-25, y 27 a 29; o el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 con respecto a la secuencia de aminoácidos de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el receptor NKG2D modificado conocido en D1 con el fin de proporcionar un receptor NKG2D modificado alternativo?

Sin embargo, las metodologías para producir un receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D, ya están divulgadas en D2 que se refiere a la producción de mutantes NKG2D mediante mutagénesis dirigida utilizando el kit Quikchange II (Stratagene). Los dominios extracelulares de NKG2D y sus ligandos se produjeron como se describe para MICA (Li, Morris *et al.*, 2001), MICB (Holmes, Li *et al.*, 2002) y NKG2D y MICdesign (MICN69W_K152E_K154D) (Lengyel, Willis *et al.*, 2007). Brevemente, se indujo la expresión de genes recombinantes en células BL21-DE3, produciendo cuerpos de inclusión que se lavaron con detergente y se solubilizaron en urea 8 M, luego se replegaron mediante diálisis gradual en soluciones de urea más diluidas. El NKG2D replegado se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, mientras que las proteínas MIC se purificaron mediante cromatografía de níquel-NTA debido a una etiqueta C-terminal 6xHis diseñada en la construcción cristalina. Las proteínas resultantes se purificaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño y se confirmó una pureza >95 % con geles SDSPAGE. La concentración de proteína se determinó mediante el ensayo BCA (Thermo Scientific) y/o la absorbancia de 280 nm de un espectrómetro Nanodrop UV-Vis. Los dos métodos de determinación de la concentración de proteínas coincidieron en un margen del 10% (Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos).

Por otro lado, D2 menciona la producción de receptores NKG2D humanos mutantes correspondiente, al dominio extracelular. En particular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp para investigar cómo la forma y la posición del enlace de hidrógeno afectan la afinidad, Ser para mantener y reposicionar el hidroxilo Tyr, y Phe, Ile, Leu, Val y Ala para probar los resultados de residuos hidrofóbicos de diferentes

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

tamaños. Debido a que NKG2D es homodimérico, cada variante es un mutante doble que contiene mutaciones simétricas en ambos semisitios. Se produjeron catorce mutantes recombinantes en *E. coli* y se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico y exclusión por tamaño (Página 4, Párr. 4 - Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir un receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha1$ - $\alpha2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D del D2 y la variante no natural del receptor NKG2D humano caracterizada por la SEQ ID NO: 82 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona ectodominios de receptores NKG2D naturales y no naturales que se unen a dominios al-a2 naturales y no naturales de fusiones ligando NKG2D-Fc. La forma natural del ectodominio de NKG2D (SEQ ID NO.:75) fue capaz de unirse a todas las fusiones del dominio al-a2-Fc analizadas (Fig. 18, Panel A). El ligando del dominio al-a2 MIC-v25 no natural se unió con la mayor afinidad ($EC_{50} = 14\text{ nM}$), que fue 8 veces mejor que MICwed y más de 100 veces mejor que todos los ligandos del dominio al-a2 naturales probados (Figura 18, Panel A). Todos los ligandos probados, tanto los dominios al-a2 naturales como los no naturales, perdieron la unión a los receptores mutantes NKG2D Y199A (SEQ ID NO.:81; Fig. 18, Panel B) y al doble Y152A más Y199A (SEQ ID N.:82; Fig. 18, Panel D). Sin embargo, de todos los ligandos del dominio al-a2 naturales y no naturales probados, solo el dominio $\alpha1$ - $\alpha2$ no natural (SEQ ID NO.:57) de MICv25-Fc (SEQ ID NO.:86) conservó la unión al Ectodominio NKG2D mutante Y152A (SEQ ID NO.:80) con una EC_{50} de 50 nM (Figura 18, Panel C) (Páginas 44 y 45, Párr. [0095]).

Por otro lado, D1 menciona un dominio al-a2 modificado, no natural, de una molécula de ligando de NKG2D natural que comprende al menos un 80% de identidad con el dominio al-a2 natural, en el que el dominio al-a2 modificado tiene uno o más aminoácidos del dominio al-a2 natural reemplazados y, en donde la modificación aumenta su afinidad de unión a un ectodominio del receptor NKG2D no natural, en donde el ectodominio del receptor NKG2D no natural tiene una afinidad por los ligandos NKG2D naturales que es menor que la afinidad del ectodominio del receptor NKG2D natural por los ligandos NKG2D naturales. Aunado a lo anterior, se indica que el ectodominio del receptor NKG2D

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

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 13 (NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024) refiere a: *“Un método in vitro para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero, comprendiendo el método administrar a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha1$ - $\alpha2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado, en el que el receptor NKG2D modificado no activa ni envía señales directamente a la célula de mamífero cuando se une al dominio $\alpha1$ - $\alpha2$ modificado”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
-------------------------------	----	----



Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Un método <i>in vitro</i> para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero, que comprende	Un método para administrar una citocina a una célula diana que comprende: (Página 315, Reiv. 71).	No menciona
administrar a una célula de mamífero que comprende un receptor NKG2D modificado una molécula heteróloga unida a dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado.	poner en contacto una célula diana con un péptido quimérico, en donde el péptido quimérico comprende una citocina unida a un ligando dirigido a una proteína de la superficie de una célula inmunitaria, en donde el ligando es un ligando NKG2D (Página 309, Reiv. 1 y 11 - Página 315, Reiv. 71).	No menciona
El receptor NKG2D modificado comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina,	No menciona	Receptor NKG2D doble mutante que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones Y152 y Y199 (Página 4, Párr. 4).
en donde el receptor está unido a una célula de mamífero y no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo	No menciona	En una construcción de NKG2D humano correspondiente al dominio extracelular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp, Ser, Phe, Ile, Leu, Val y Ala (Página 4, Párr. 4).

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13, ya que divulga un método para administrar una citocina a una célula diana, comprendiendo el método poner en contacto una célula diana con un péptido quimérico que comprende una citoquina unida a un ligando dirigido a una proteína de la superficie de una célula inmunitaria, en el que la citocina se selecciona del grupo que consiste en IL2, IL7, IL15, IL18, IL21 y un mutante de las mismas. En realizaciones particulares se menciona que el ligando dirigido a la proteína de la superficie de la célula inmunitaria es un ligando NKG2D (Página 14, Párr. [0065] - Página 309, Reiv. 1 y 11 - Página 315, Reiv. 71).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 13 y el método para administrar una citocina a una célula diana divulgado en D3, consiste en que en el método reclamado la molécula heteróloga se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une a un receptor NKG2D modificado que comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que el método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. Además, no se menciona cual es la molécula heteróloga específica que se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia divulgada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para administrar una molécula

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

heteróloga a una célula de mamífero conocido en D3 con el fin de proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, las metodologías para producir un receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D, ya están divulgadas en D2 que se refiere a la producción de mutantes NKG2D mediante mutagénesis dirigida utilizando el kit Quikchange II (Stratagene). Los dominios extracelulares de NKG2D y sus ligandos se produjeron como se describe para MICA (Li, Morris *et al.*, 2001), MICB (Holmes, Li *et al.*, 2002) y NKG2D y MICdesign (MICN69W_K152E_K154D) (Lengyel, Willis *et al.*, 2007). Brevemente, se indujo la expresión de genes recombinantes en células BL21-DE3, produciendo cuerpos de inclusión que se lavaron con detergente y se solubilizaron en urea 8 M, luego se replegaron mediante diálisis gradual en soluciones de urea más diluidas. El NKG2D replegado se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, mientras que las proteínas MIC se purificaron mediante cromatografía de níquel-NTA debido a una etiqueta C-terminal 6xHis diseñada en la construcción cristalina. Las proteínas resultantes se purificaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño y se confirmó una pureza >95 % con geles SDSPAGE. La concentración de proteína se determinó mediante el ensayo BCA (Thermo Scientific) y/o la absorbancia de 280 nm de un espectrómetro Nanodrop UV-Vis. Los dos métodos de determinación de la concentración de proteínas coincidieron en un margen del 10% (Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos).

Por otro lado, D2 menciona la producción de receptores NKG2D humanos mutantes correspondiente, al dominio extracelular. En particular, se sustituyeron Tyr 152 o Tyr 199 por otros siete aminoácidos: Trp para investigar cómo la forma y la posición del enlace de hidrógeno afectan la afinidad, Ser para mantener y reposicionar el hidroxilo Tyr, y Phe, Ile, Leu, Val y Ala para probar los resultados de residuos hidrofóbicos de diferentes tamaños. Debido a que NKG2D es homodimérico, cada variante es un mutante doble que contiene mutaciones simétricas en ambos semisitios. Se produjeron catorce mutantes recombinantes en *E. coli* y se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico y exclusión por tamaño (Página 4, Párr. 4 - Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el receptor NKG2D mutante capaz de unirse a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D del D2 en el método para administrar una citocina a una célula diana de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 14 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 13, 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	WO2017024131	1 a 12	Nivel inventivo
D2	Culpepper D. J. <i>et al.</i> , <i>Mol Immunol.</i>	1 a 14	Nivel inventivo
D3	WO2017/136818	13 y 14	Nivel inventivo



Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones modificadas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “(...) *El examinador asegura que la reivindicación 1 no es clara porque presenta errores tipográficos al mencionar las posiciones dentro del ectodominio de NKG2D, que son equivalentes a las posiciones Y152 y Y199 en el NKG2D humano, y en donde se encuentran las mutaciones.*

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

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

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

Si bien el Solicitante no está de acuerdo con la opinión del examinador, ha decidido modificar la reivindicación 1 para mencionar características estructurales adicionales del receptor NKG2D, como lo sustenta la descripción en, por ejemplo, los párrafos [0004], [0005], [0032] y [0054]. El párrafo [0032] describe receptores NKG2D no naturales que han sido mutados en uno o dos sitios específicos, lo que se analiza con más detalle en el párrafo [0054] de los Ejemplos. Los receptores NKG2D modificados que comprenden las sustituciones mencionadas se describen adecuadamente en la solicitud, por ejemplo, en el párrafo [0056], Figuras 3-10, y en el listado de secuencias (...).”

De lo anterior, esta Oficina nuevamente se permite reiterar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la reivindicación independiente de producto continua sin definir un receptor NKG2D modificado en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho receptor mutante, la cual como se evidencia en la descripción corresponde a las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18, 21-25, y 27 a 29; o mencionando el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 con respecto a la secuencia aminoácida de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones.

Por otra parte, se le reitera al solicitante que la reivindicación independiente de producto carece de concisión y sustento en la descripción puesto que define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de que este “(...) *comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina (...)*”, por lo que, no es posible determinar las combinaciones de mutaciones particulares y, por lo tanto establecer el alcance de la

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

reivindicación. Así las cosas, se están abarcando un gran número de posibilidades estructurales, las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a la capacidad del receptor para no activar ni señalar directamente una célula de mamífero. Lo anterior, debido a que, no se indica el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 ni la secuencia de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones,

Aunado a lo anterior, esta Oficina le aclara al solicitante que las nuevas reivindicaciones 13 y 14 carecen de claridad y sustento en la descripción porque no definen un método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicha metodología. Además, se está definiendo en términos de los resultados que se pretenden alcanzar, puesto que se indica que la etapa en el método comprende “(...) administrar a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado, en el que el receptor NKG2D modificado no activa ni envía señales directamente a la célula de mamífero cuando se une al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado”, pero no se menciona el “como” se lleva a cabo dicha etapa. Finalmente, no se menciona cual es la molécula heteróloga específica que se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado.

En este punto, nuevamente se le reitera al solicitante, que según lo establecido en el Art. 30 D486, en las reivindicaciones independientes de producto y de proceso se debe determinar sin ambigüedad hasta dónde llega el alcance de las reivindicaciones y, en consecuencia, estas deben ser clara por sí mismas sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. Por estas razones, esta Oficina reitera la falta de claridad y sustento para el producto y el proceso reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado y, por consiguiente, la objeción por Art. 30 D486 se mantiene.

Argumentos con relación a la suficiencia de la descripción.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“En este sentido, el examinador señala que el capítulo reivindicatorio carece de sustento en la descripción debido a que no se señalan las características técnicas esenciales puntuales que permitan definir y restringir estructuralmente al receptor NKG2D modificado no natural reclamado.*

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a receptores de NKG2D modificados con características estructurales concretas.

En este sentido me permito resaltar que las reivindicaciones se han modificado para recitar las características estructurales asociadas a la actividad citada en las reivindicaciones. Los ejemplos 3, 5 y 7 demuestran que los receptores NKG2D modificados que tienen las sustituciones citadas son eficaces como receptores sustitutos. Además, es importante resaltar que la descripción proporciona un amplio soporte para todo el alcance del capítulo reivindicatorio modificado.

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para reproducir la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el receptor NKG2D modificado en la reivindicación independiente, es decir en términos de que este “(...) comprende una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina (...)”, no es posible determinar el alcance de la reivindicación y, en consecuencia, se están abarcando receptores NKG2D mutantes que no han sido explorados ni contemplados por el solicitante y resultan especulativos frente a la capacidad de este para no activar ni señalar directamente una célula de mamífero. Lo anterior, debido a que no se indica el correspondiente aminoácido que se sustituye en los residuos 152 y 199 ni la secuencia de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) del receptor NKG2D donde se llevan a cabo dichas modificaciones.

Por otra parte, esta Oficina se permite aclarar que, el método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero reclamado en las nuevas reivindicaciones de proceso 13 y 14 (Radicado bajo N° NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva, en razón a que, dicha metodología comprende administrar a “cualquier” célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de la invención, “cualquier” molécula heteróloga unida a “cualquier” dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado.

En este sentido, esta Oficina le reitera al solicitante que, como se muestra en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B y 18); y para un método *in vitro* para administrar una molécula heteróloga a una célula de mamífero que comprende administrar a células T que expresan NKG2D no naturales modificados citocinas unidas a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ortogonales que reconocen dicho receptor (Ejemplos 7 y 8).

En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el receptor NKG2D modificado contemplado en la reivindicación independiente de producto, así como el método *in vitro* para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero, se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Argumentos con relación al nivel inventivo de las reivindicaciones modificadas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007302 del 07 de mayo de 2024), de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “Finalmente, el examinador establece en su concepto técnico que la reivindicación 11 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 (WO2017024131) y D2

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

(Culpepper D. J. et al., 2012. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. Mol Immunol. 48(4): 516–523.).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

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

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la actual reivindicación independiente 1 de producto, es decir en términos de que el receptor NKG2D mutante comprende “(...) una sustitución en el residuo 152 seleccionado de alanina, serina, treonina o valina y/o una sustitución en el residuo 199 el cual es fenilalanina, en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, y en donde el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica”, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados, como se ha manifestado a lo largo del presente oficio, a la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B y 18). En particular, se demostró que las variantes de eNKG2D eNKG2D5 (SEQ ID NO: 25 - Y152A/Y199F), eNKG2D7 (SEQ ID NO: 27 - Y152S/Y199F), eNKG2D8 (SEQ ID NO: 28 - Y152T/Y199F), y eNKG2D9 (SEQ ID NO: 29 - Y152V/Y199F) habían reducido o abolido la unión a ULBP2, MICwed, y MicAbodies basados en MIC25 mediante un análisis biofísico de la unión de variante de eNKG2D a ligandos con interferometría de biocapa (BLI) utilizando el sistema Octet FortéBiopor y ELISA (Figs. 19 y 20). Además, los eNKG2D 5, 7 y 8 tuvieron la menor cantidad de agregación, lo que sugiere un ensamblaje de proteína más robusto después de la expresión de 293T (Fig. 18). Aunado a lo anterior, se generaron células T CAR construidas con un receptor quimérico que despliega el ectodominio de NKG2D.AF no natural, en donde, particularmente se construyeron CAR con el NKG2D.wt natural (SEQ ID NO: 135), NKG2D.YA no natural (SEQ ID NO: 18 y 137), o el NKG2D.AF no natural (SEQ ID NO: 25 y 139) que se expresaron en células T positivas para CD8 humana primaria utilizando transducción lentiviral. Células diana de HeLa se precargaron con calceína y se expusieron a células de CD8 de NKG2D.wt-CAR, NKG2D.YA-CAR, o NKG2D.AF-CAR. Las células de CD8 transducidas tanto por NKG2D.YA como por NKG2D.AF-CAR demostraron muy poca lisis de células HeLa naturales incluso en relaciones de E:T altas, un nivel de actividad que

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

está a la par de las células T de CD8 no transducidas. Sólo las células T de CD8 de NKG2D.wt-CAR lisaron significativamente las células HeLa. Hay alguna aniquilación adicional en la relación de E: T alta con células NKG2D.YA-CAR, pero esto es inexistente con células de NKG2D.AF-CAR que muestran que la doble mutación Y152A/Y199F vuelve a NKG2D aún más inerte que la mutación Y152A individual (Ejemplo 6, Fig. 11).

Considerando lo anterior, es evidente que los efectos técnicos están asociados específicamente a receptores NKG2D mutantes caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivos SEQ ID No.); y no corresponden a los receptores NKG2D modificados resultantes de la definición imprecisa planteada en la nueva reivindicación independiente de producto 1.

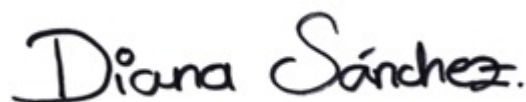
Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la materia reclamada no se encuentre definida en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar, que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones de proceso 13 y 14, que comprende la combinación de las enseñanzas de D3 y D2 tal y como se demuestra en detalle en el numeral 6.1 del presente Oficio.

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.



DIANA MILENA SÁNCHEZ LANCHEROS
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007302		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059846		05/11/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
05/11/2018				X					
Solicitante									
XYPHOS BIOSCIENCES INC.									
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 14
Palabras clave utilizadas	Non-natural NKG2D mutant, Non-natural nkg2d receptors, non-natural α1-α2 domains of NKG2D ligands, modified NKG2D receptor, SEQ ID NO: 18-35.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, C07K 14/74, A61K 35/17, A61P 35/00

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	NC2020/0010345	21/08/2020	-	-	A
	NC2020/0013140	21/10/2020	-	-	A
ISA/US/CN	WO2007066109	14/06/2007	-	-	A
	US2017204372	20/07/2017	-	-	A
	US2018134765	17/05/2018	-	-	A
CN	US2016159882	09/06/2016	-	-	A
	CN107810267	16/03/2018	-	-	A
PatBase/EPO/Orbit	WO2017024131	09/02/2017	1 a 12	(Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14). (Página 23, Párr. [0055]). (Páginas 44 y 45, Párr. [0095]). (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16). (Fig. 25).	Y
EPO	WO2017136818	10/08/2017	13 y 14	(Página 14, Párr. [0065] - Página 309, Reiv. 1 y 11 - Página 315, Reiv. 71).	Y
	WO2018183385	04/10/2018	-	-	A
	Culpepper D. J. et al., <i>Molecular Immunology</i>	01/01/2012	1 a 14	(Página 3, Párr. 4 - Materiales y métodos). (Página 4, Párr. 4 - Resultados).	Y
PatBase	WO16100375	23/06/2016	-	-	A
	WO17136818	10/08/2017	-	-	A
	US2006280755	14/12/2006	-	-	A
Orbit	JP2012021795	02/02/2012	-	-	A

Oficio N° 20255 de 19 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

	WO2017222556	28/12/2017	-	-	A
	US20080038248	14/02/2008	-	-	A
	US20160159882	09/06/2016	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Culpepper D. J. <i>et al.</i> , 2012. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. <i>Molecular Immunology</i> , 20110101 PERGAMON, GB. Vol: 48, Nr: 4, Page(s): 516 – 523. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589010005870 .				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (18/11/2024)					