

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

Señores
HUBRO THERAPEUTICS AS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDOS VARIANTES DERIVADOS DE TGFBR2 CON MUTACIÓN POR DESPLAZAMIENTO DEL MARCO DE LECTURA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/064893

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de mayo de 2020.

PRIORIDAD: EP 19177444.7 29 de mayo de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 2 de agosto de 2024 bajo el número NC2024/0010642, 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 proporcionar vacunas y/o tratamientos efectivos contra los cánceres, en particular los cánceres asociados con la inestabilidad de los microsatélites (MSI) y mutaciones por desplazamiento del marco de lectura. En particular, existe la necesidad de desarrollar vacunas para personas con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un péptido que comprende un fragmento de la SEC ID NO: 8, en donde el fragmento comprende al menos 8 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8, en donde el péptido es capaz de inducir una respuesta inmunológica contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFβR2.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 2 de agosto de 2024 mediante radicado N° NC2024/0010642.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 9 no se considera como una invención porque se reclaman péptidos que comprenden fragmentos de la SEQ ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8, en donde cada una de las posiciones 121 y 135 es independientemente cualquier aminoácido excepto cisteína. También se reclama la molécula de ácido nucleico que codifica el péptido.

Tal como se encuentran redactadas las reivindicaciones incluyen en su alcance secuencias existentes en la naturaleza. Como evidencia de lo anterior, se presenta el alineamiento 1 entre la SEQ ID NO: 30 de la solicitud y la secuencia con número de acceso MCB1054268.1 del GenBank, esta última comprende con 100% de identidad al péptido de SEQ ID NO: 30 y contiene las posiciones 129 a 137 de la SEQ ID NO: 8, donde la posición 135 corresponde a glicina.

```
W02020239937A1_30  -----LVRLSSGVP----- 9
MCB1054268.1       AIQAFGMATFLRQAGESFGQELVRLSSGVPLGVLA VVLVAGSALLYGLGGWTTNRNGLGSG 180
                        *****
                        Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
```

```
1: W02020239937A1_30 100.00 100.00
2: MCB1054268.1      100.00 100.00
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 30 reclamada en la solicitud y la secuencia con número de acceso MCB1054268.1 del GenBank (Se muestran los aminoácidos 121 a 180 y el recuadro rojo indica la posición 135 respecto a la SEQ ID NO: 8 de la solicitud).

Las reivindicaciones 13 y 14 no se consideran como una invención, toda vez que, reclaman linfocitos T no transfectados que corresponden a linfocitos T tal como se encuentran en la naturaleza, puesto que su capacidad para reconocer un péptido es una característica intrínseca de cualquier linfocito T natural.

5. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 16 no es patentable, toda vez que, reclama un método para seleccionar un péptido, molécula de ácido nucleico, vector, célula hospedera, mezcla de péptidos, linfocito T, mezcla de linfocitos T o una composición farmacéutica, que comprende identificar si un sujeto o paciente con cáncer tiene una mutación por desplazamiento del marco de lectura de -1a en la proteína de TGFβR2, y de acuerdo con la descripción, el objeto del método es la



Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

selección del péptido para su administración a un paciente, además el alcance de este comprende una etapa final de administración (Pág. 69). Por lo tanto, se trata de un método terapéutico para el tratamiento humano.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0010642 el 2 de agosto de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PÉPTIDOS VARIANTES DERIVADOS DE TGFBR2 CON MUTACIÓN POR DESPLAZAMIENTO DEL MARCO DE LECTURA".

6.2. 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 10 no es clara ni está sustentada en la descripción porque, al ser dependiente de las reivindicaciones 1 a 8, no define mediante su SEQ ID NO los péptidos que hacen parte de la mezcla y solamente se refiere a longitudes de *"al menos"* 8 aminoácidos que incluyen *"al menos"* una de las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8, donde cada una de las posiciones 121 y 135 es independientemente cualquier aminoácido excepto cisteína, además, hace referencia a un *"fragmento"* de la SEQ ID NO: 8; lo cual es impreciso y no permite establecer con certeza la estructura de los péptidos incluidos en el alcance de la reivindicación. Además, no se evidencia la obtención de mezclas que comprendan todas las combinaciones de péptidos reclamadas, por lo que el alcance excede lo desarrollado en la solicitud. De igual forma, la referencia *"donde el péptido es capaz de inducir una respuesta inmunológica contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFBR2"* es un resultado a alcanzar y no define al péptido comprendido en la mezcla, puesto que, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar el resultado a alcanzar por las características técnicas estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, esto es, la SEQ ID NO de los péptidos. De igual forma, se sugiere restringir las reivindicaciones a las mezclas de péptidos obtenidas y probadas en la descripción y eliminar los términos imprecisos como *"al menos"*.

La reivindicación 10 no es clara porque las reivindicaciones 6 y 7, de las que depende, reclaman las SEQ ID NO: 5 y 28 que tienen cisteína en la posición 135, por lo cual no cumplen con las características establecidas en la reivindicación independiente. Se sugiere hacer los ajustes pertinentes, de modo que haya coherencia en la dependencia.

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

La reivindicación 12 no está sustentada en la descripción porque no define la célula huésped en términos de una línea celular y no hay evidencia de la obtención de cualquier tipo de célula. Asimismo, tal como está redactada la reivindicación comprendería en su alcance materia no patentable, tal como células vegetales o embrionarias. Se sugiere definir la célula en términos de una línea celular, 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.

6.3. 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.

Lo anterior, porque se reclama una mezcla de péptidos que comprende un primer y un segundo péptido que son independientemente péptidos que comprenden un fragmento con al menos 8 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8, en donde cada una de las posiciones 121 y 135 es independientemente cualquier aminoácido excepto cisteína. Sin embargo, la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para cualquier combinación de péptidos de al menos 8 aminoácidos de longitud y que contengan cualquier aminoácido distinto a la cisteína en la posición 121 y 135, y solamente hay evidencia para los péptidos de SEQ ID NO: 5 y 7 individualmente o una mezcla que comprende las SEQ ID NO: 5 y 7, los cuales contienen específicamente glicina. Por lo cual, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier mezcla con las características mencionadas y la persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención.

De igual manera, no se evidencia en la descripción el desarrollo de una composición ni de cualquier célula hospedera.

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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de mayo de 2019, 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	WO 99/58552	“Peptides”	18 de noviembre de 1999
D2	Prickett, S. R., et al., <i>Clinical & Experimental Allergy</i>	“Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy”	21 de abril de 2015

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

D1¹ divulga péptidos de productos proteínicos relacionados con el cáncer de genes mutados con cambio de marco, que provocan inmunidad de células T, para su uso en vacunas contra el cáncer y composiciones para el tratamiento anticáncer (Abstract).

D2² divulga una revisión sobre el desarrollo de péptidos cortos basados en epítomos de células T como terapia para el tratamiento de enfermedades alérgicas (Pág. 1016, Col. Izq., Párr. 2).

8. 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.

8.1. 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 dependiente 10 (NC2024/0010642 del 2 de agosto de 2024) se refiere a: “Una mezcla de péptidos que comprende (...)”. 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
Una mezcla de péptidos que comprende	Una mezcla de péptidos que comprende (Pág. 42, líneas 28 a 36, Fig. 1, Pág. 43, líneas 22 a 30, Fig. 3)	Péptidos epítomos de células T (Pág. 1016, Col. Der., Sección <i>T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic</i>)
un primer y un segundo péptido, caracterizada porque el primer y segundo péptidos son, independientemente,	Los péptidos de SEQ ID NO: 15 a 21 derivados de TGFβRII mutante (Pág. 42, líneas 28 a 36, Fig. 1, Pág. 43, líneas 22 a 30, Fig. 3)	No menciona
péptidos que comprenden un fragmento de la SEC ID NO: 8, caracterizado porque el fragmento comprende al menos 8 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8,	El péptido de SEQ ID NO: 18 comprende las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8 y el péptido de SEQ ID NO: 17 comprende la posición 135 de la SEC ID NO: 8 (Ver alineamiento 2)	
en donde cada una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8 es independientemente cualquier aminoácido excepto cisteína	No menciona	Sustitución de residuos de cisteína por residuos no reactivos para evitar la posible agregación de péptidos (Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga una mezcla de péptidos que comprende los péptidos de SEQ ID NO: 15 a 21 derivados de TGFβRII mutante (Pág. 42, líneas 28 a 36, Fig. 1). El péptido de SEQ ID NO: 18 de D1 comprende las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID

¹ <https://patents.google.com/patent/WO1999058552A2/en?q=WO9958552>

² Prickett, 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. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1111/cea.12554>

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

NO: 8 y el péptido de SEQ ID NO: 17 comprende la posición 135 de la SEQ ID NO: 8, como se evidencia en el alineamiento 2. Además, el documento muestra la estimulación de linfocitos T con la mezcla de péptidos (Pág. 43, líneas 22 a 30, Fig. 3) y menciona que el fragmento de SEQ ID NO: 17 demostró ser inmunogénico en humanos al generar linfocitos T específicos para el péptido (Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Figs. 4, 5, 11, 12 y 13).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
W09958552_18	-----	0
W02020239937A1_8	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFST	60
W09958552_17	-----	0
W09958552_18	-----SPK	3
W02020239937A1_8	CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP	120
W09958552_17	-----	0
W09958552_18	QIMKEKSLVRLSSCPVA-----	22
W02020239937A1_8	XIMKEKSLVRLSSXVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC	161
W09958552_17	-----SLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQ-----	23

Alineamiento 2. Entre las SEQ ID NO: 17 y 18 del documento D1 y la SEQ ID NO: 8 reclamada en la solicitud. Los recuadros rojos corresponden a las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y la mezcla de péptidos divulgada en D1, consiste en que las posiciones 121 y 135 de los péptidos son cualquier aminoácido excepto cisteína.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un aminoácido distinto a cisteína en las posiciones 121 y 135 de los péptidos proporcione una mezcla de péptidos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, una mezcla de péptidos que estimula una respuesta de linfocitos T específica ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 43, líneas 22 a 30, Fig. 3). Adicionalmente, la solicitud no presenta evidencia de un efecto asociado a cualquier mezcla de péptidos de cualquier fragmento de al menos 8 aminoácidos que comprendan cualquier aminoácido excepto cisteína en las posiciones 121 y 135 de la SEQ ID NO: 8.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la mezcla de péptidos conocida en D1 con el fin de proporcionar otra mezcla de péptidos alternativa?

Sin embargo, el incluir residuos alternativos a la cisteína en un péptido inmunogénico, ya está divulgado en D2, que se refiere a la producción de péptidos terapéuticos que son epítomos de células T (Pág. 1016, Col. Der., Sección *T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic*). El documento señala que, para su producción terapéutica, algunos péptidos requieren modificaciones que garanticen su solubilidad y estabilidad para facilitar su fabricación y administración. Esto puede incluir la modificación de residuos terminales y la sustitución de residuos de cisteína por alanina u otros residuos no reactivos, tales como serina, para evitar la posible agregación de péptidos (Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1).

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones en los residuos de cisteína para mejorar la estabilidad de los péptidos como lo sugiere D2 en la mezcla de péptidos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los péptidos se pueden administrar como una mezcla (Pág. 60, líneas 7 a 11) y describe un método para identificar nuevos péptidos que corresponden a fragmentos de proteínas que surgen de mutaciones de cambio de marco en genes, donde el método comprende identificar un gen en una célula de cáncer susceptible a una mutación de cambio de marco; remover un nucleósido de la secuencia repetida; identificar la secuencia de aminoácidos codificada por el gen alterado y determinar si el nuevo péptido es capaz de estimular células T (Reivs. 22 y 23). D1 también divulga el ácido nucleico que codifica el péptido, un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico y una composición que comprende el péptido (Reivs. 14, 25 y 29).

Las reivindicaciones dependientes 11, 12 y 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la mezcla de péptidos de la reivindicación 10, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/58552	10 a 12 y 15	Nivel inventivo
D2	Prickett, S. R., et al., Clinical & Experimental Allergy	10 a 12 y 15	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la materia que no es una invención

El solicitante manifiesta 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.”



Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

Frente a lo anterior, se aclara que la objeción por no invención se mantiene porque, tal como están redactadas las reivindicaciones 1 a 9, incluyen en su alcance secuencias de péptidos tal como se encuentran en la naturaleza. Como se mencionó en el numeral 4 del presente Oficio, existen secuencias naturales que comprenden el péptido de SEQ ID NO: 30 reclamado, el cual contiene las posiciones 129 a 137 de la SEQ ID NO: 8, donde la posición 135 corresponde a glicina.

Asimismo, se aclara que, aunque la reivindicación 7 mencione que el péptido consiste en la SEC ID NO: 5, SEC ID NO: 7, SEC ID NO: 28 o SEC ID NO: 30, el enlazador cerrado “consiste” lo único que determina es que se aísla específicamente esa secuencia con ese número de aminoácidos, pero esto sigue siendo objetado por artículo 15 literal b) de la Decisión 486, dado que, no se evidencia una intervención humana que modifique las secuencias y las distinga del material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado.

De igual manera, las reivindicaciones 13 y 14 reclaman linfocitos T o mezclas de linfocitos T específicos para los péptidos, lo que corresponde a linfocitos naturales que tienen la capacidad de reconocer los péptidos. Como se evidencia en la descripción, se estimularon linfocitos T aislados de capas leucocitarias de donantes (Ejemplo 7), por lo que la materia reclamada corresponde al todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza.

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que:

“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).

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

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.”

Se aclara que, la reivindicación 1 ha sido objetada por artículo 15 b), tanto en el Oficio N° 5399, como en el presente Oficio, ya que, reclama materia existente en la naturaleza, por lo cual no se elevaron objeciones por falta de claridad, concisión ni sustento para la misma. Sin embargo, contrario a lo argumentado por el solicitante, la solicitud no presenta sustento para el amplio alcance reivindicado y no se evidencia la sustitución de las posiciones 121 y 135 por cualquier aminoácido, sino que únicamente se evidencia la sustitución a glicina. De igual forma, no hay sustento para péptidos de cualquier longitud superior a 8 aminoácidos derivados de la SEQ ID NO: 8 ni hay evidencia de que dichos péptidos induzcan una respuesta inmunitaria.

Adicionalmente, respecto al argumento según el cual la 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; se aclara que esta referencia no es una característica técnica, sino un resultado a alcanzar, puesto que, la característica técnica es la estructura específica del péptido que permite llegar a dicho resultado.

Argumentos respecto al nivel inventivo

Frente a las objeciones por falta de nivel inventivo, el solicitante señala que:

“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

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

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.

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.”

En respuesta a los anteriores argumentos, se aclara en primer lugar que la solicitud no ha explorado la sustitución de los residuos de cisteína en las posiciones 121 y 135 por cualquier otro residuo distinto y únicamente se evalúa la sustitución a glicina, por lo cual no es posible reconocer un efecto técnico asociado a la materia tal como se reclama.

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

Asimismo, tampoco se presenta evidencia de un efecto asociado específicamente a la sustitución de los residuos de cisteína por glicina.

En segundo lugar, los efectos de inmunogenicidad mencionados por el solicitante están dados por la secuencia específica de los péptidos de SEQ ID NO: 5 y 7 probados en la descripción e incluso el péptido de SEQ ID NO: 5 contiene cisteína en la posición 135, de manera que, contrario a lo argumentado por el solicitante, la sustitución de los residuos de cisteína por otro aminoácido no es una característica que le confiera el efecto técnico a la materia reclamada, sino que, la capacidad de inducir una respuesta de linfocitos T depende exclusivamente de la secuencia particular de los péptidos.

Por otra parte, se aclara que el documento D1 ya divulga péptidos derivados de TGFβR2 que son inmunogénicos y activan respuestas de linfocitos T (Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Figs. 4, 5, 11, 12 y 13). De modo que, la materia reclamada corresponde a una alternativa a lo divulgado en el estado de la técnica.

Respecto a los argumentos sobre D2, se aclara que una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a sustituir los residuos de cisteína del péptido inmunogénico de SEQ ID NO: 17 divulgado en D1 con el fin de garantizar una mejor solubilidad y estabilidad para su producción y administración, como lo señala el documento D2. Esto, teniendo en cuenta que, como es de conocimiento en el campo técnico, las cisteínas son propensas a la oxidación y los residuos de cisteína libres o los enlaces disulfuro podrían dar lugar a un mal plegamiento o a emparejamientos disulfuro mixtos que pueden afectar negativamente la función y la integridad estructural de los péptidos³.

Finalmente, en cuanto al argumento según el cual el documento D2 no sería considerado por una persona normalmente versada en la materia porque se refiere a péptidos terapéuticos para el tratamiento de alergias y no de cáncer, se aclara que, este documento se cita como complemento de D1 que se refiere a péptidos inmunogénicos derivados de TGFβR2 para el tratamiento de cáncer. Por lo cual, la finalidad del documento D2 es evidenciar que ya está sugerida la modificación de los residuos de cisteína en péptidos que son epítomos de células T con el fin de evitar la agregación y mejorar su solubilidad y estabilidad. Esto es independiente del mecanismo de acción de los péptidos específicos, ya que, la presentación de los péptidos a los linfocitos T mediante moléculas de MHC (clase I para CD8+ o clase II para CD4+) es similar.

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.

³ Furman, J. L., Chiu, M., & Hunter, M. J. (2015). Early engineering approaches to improve peptide developability and manufacturability. *The AAPS journal*, 17(1), 111–120. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9681-9>



**Superintendencia de
Industria y Comercio**



Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

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

Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0017664		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/064893		28/05/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/05/2019				X					
Solicitante									
HUBRO THERAPEUTICS AS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 9, 13 y 14	Art. 20	16	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	10 a 12 y 15
Palabras clave utilizadas	TGFβR2, TGFB2, TGFBRII, MSI, microsatellite instability, neoantigen, neoepitope, peptide, epitope, T cell epitope, cysteine, immunogenic, cancer vaccine, SEQ ID NO: 5, 7, 8, 28, 30
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/00, C07K 14/435, C07K 14/47, G01N 33/50

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	-	-	-	-	-
ISA (EPO) PatBase The Lens	WO 2018/223093	06/12/2018	-	-	A
ISA (EPO) The Lens STN	WO 99/58552	18/11/1999	10 a 12 y 15 SEQ ID NO: 8	Pág. 20, línea 30, Tabla 7, Pág. 42, líneas 28 a 36, Pág. 43, líneas 22 a 30, Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Pág. 60, líneas 7 a 11, Reivs. 14, 22, 23, 25 y 29, Figs. 1, 3, 4, 5, 11, 12 y 13, SEQ ID NO: 17, 18	Y
Google Scholar	Prickett, S. R., et al.	21/04/2015	10 a 12 y 15	Pág. 1016, Col. Der., Sección <i>T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic</i> , Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1	Y
The Lens	US 2005/0239070	27/10/2005	-	-	A
	US 8821864	02/09/2014	-	-	A
	EP 1369126	10/12/2003	-	-	A
	EP 2374814	19/03/2014	-	-	A
PatBase	US 2016/0038579	11/02/2016	-	-	A
PatBase STN	EP 2572725	27/03/2013	-	-	A
Orbit	WO 2014/090265	19/06/2014	-	-	A

Oficio N° 2045 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

	WO 2017/173321	05/10/2017	-	-	A
PubMed	Linnebacher, M., et al.	06/04/2001	-	-	A
	Furman, J. L., et al.	23/10/2014	-	-	A
	Inderberg, E. M., et al.	17/03/2017	-	-	A
	Saeterdal, I., et al.	29/09/2001	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Prickett, S. R., Rolland, J. M., & O'Hehir, R. E. (2015). Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> , 45(6), 1015–1026. https://doi.org/10.1111/cea.12554			
		Linnebacher, M., Gebert, J., Rudy, W., Woerner, S., Yuan, Y. P., Bork, P., & von Knebel Doeberitz, M. (2001). Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. <i>International journal of cancer</i> , 93(1), 6–11. https://doi.org/10.1002/ijc.1298			
		Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			
		O			
		Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx .			
		Furman, J. L., Chiu, M., & Hunter, M. J. (2015). Early engineering approaches to improve peptide developability and manufacturability. <i>The AAPS journal</i> , 17(1), 111–120. https://doi.org/10.1208/s12248-014-9681-9			
		Inderberg, E. M., Wälchli, S., Myhre, M. R., Trachsel, S., Almåsbaek, H., Kvalheim, G., & Gaudernack, G. (2017). T cell therapy targeting a public neoantigen in microsatellite instable colon cancer reduces <i>in vivo</i> tumor growth. <i>Oncoimmunology</i> , 6(4), e1302631. https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1302631			
		Saeterdal, I., Gjertsen, M. K., Straten, P., Eriksen, J. A., & Gaudernack, G. (2001). A TGF betaRII frameshift-mutation-derived CTL epitope recognised by HLA-A2-restricted CD8+ T cells. <i>Cancer immunology, immunotherapy : CII</i> , 50(9), 469–476. https://doi.org/10.1007/s002620100222			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (02/01/2025)					