



As. 125.956

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 238.976**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **AGONISTAS DE FGFR1 Y SUS MÉTODOS DE USO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 8029 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 8 de Julio de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de catorce (14) reivindicaciones, las cuales mantienen total sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente reclamada. Adjuntamos también el recibo correspondiente a la tasa de estudio de las reivindicaciones adicionales.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso señalar que el mismo fue objeto de una serie de modificaciones realizadas a fin de subsanar todas y cada una de las objeciones emitidas por su Despacho en el Oficio técnico, dentro de las cuales destacamos lo siguiente:

- En términos generales, se redactó una nueva reivindicación 1 acatando las sugerencias y comentarios del señor Examinador, hecho que se comentará a profundidad más adelante.
- La reivindicación 7 ya no hace parte del actual pliego reivindicatorio, evitando de este modo incluir posibles "resultados a alcanzar" en el mismo.
- La materia contenida en las reivindicaciones 1 a 6 y 34 a 36 fue completamente eliminada del actual pliego reivindicatorio, a partir de lo cual afirmamos que este ya no hace referencia a materia exceptuada de patentabilidad.
- Similarmente, las reivindicaciones 28 a 33 fueron retiradas, por lo que tampoco se reclaman posibles usos de la presente invención.

Teniendo en cuenta tales modificaciones, solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones relacionadas con la materia modificada y eliminada del actual pliego reivindicatorio, el cual afirmamos constituye ahora una divulgación clara, concisa y por tanto válida de la presente invención.

Ahora bien, en vista de la materia que permanece en dicho nuevo pliego reivindicatorio, encontramos que el señor Examinador objeta las antiguas reivindicaciones 10 a 19 por no definir las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo reclamado.

Tomando en consideración tal objeción, nos permitimos señalar que la reivindicación independiente (nueva reivindicación 1) del actual pliego reivindicatorio fue redactada nuevamente, resultando la siguiente reivindicación:

"Un anticuerpo anti-FGFR1, en donde el anticuerpo comprende

(a) una cadena pesada que comprende HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 seleccionadas del grupo que consiste en:

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSTWIS (SEQ ID NO: 7), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de GEIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 10) y EIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 11), y (iii) HVR-H3 que comprende una

secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SSGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 16) and SGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 17);

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSNNYIH (SEQ ID NO: 8), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de ADIYPNDGDTDYADSVKG (SEQ ID NO: 12) y DIYPNDGDTDYADSVKG (SEQ ID NO: 13), y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos EHFDAWVHYVMDY (SEQ ID NO: 18); y

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSNWIS (SEQ ID NO: 9), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de AEIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 14) y EIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 15), y (iii) HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de GTDVMDY (SEQ ID NO: 19) y GTDVMDY (SEQ ID NO: 20); y

(b) una cadena ligera que comprende (a) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 21); (b) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASFLYS (SEQ ID NO: 22); y (c) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQSYTTPPT (SEQ ID NO: 23)."

Tal y como es posible apreciar, dicha nueva reivindicación 1 describe de manera adecuada cada una de las regiones hipervariables que definen la cadena pesada (HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3) y la cadena ligera (HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3) del anticuerpo de la presente invención, razón por la que asumimos superada la objeción en mención.

Asimismo, vale la pena mencionar que las nuevas reivindicaciones dependientes 2 a 6 definen modalidades del anticuerpo reclamado mediante la mención específica de las secuencias de aminoácidos que dan lugar a las cadenas pesada y ligera del mismo, en base a lo cual afirmamos que las mismas constituyen una divulgación clara, concisa y comprensible de la presente invención.

Dado que el nuevo pliego reivindicatorio describe completamente las 6 CDRs del anticuerpo reivindicado e incluso sus VL y VH puntuales y se ajusta, por tanto, a las

sugerencias del señor Examinador, solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones emitidas en contra de su claridad.

Del mismo modo, consideramos que la materia ahora reivindicada guarda estrecha concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, razón por la cual afirmamos que la objeción que cuestiona la validez de dicho documento carece ahora de total fundamento.

Más específicamente, afirmamos que la materia consignada en dicho capítulo descriptivo constituye una divulgación completa y razonable y debido a esto permite tanto comprender la solución que aporta la invención al campo técnico, como ejecutarla o reproducirla de manera fiel; razón por la que solicitamos respetuosamente sea retirada también la objeción que perjudica dicho capítulo descriptivo.

Por otra parte, encontramos que el señor Examinador considera que las reivindicaciones 23 a 25 y 27 no son claras por cuanto no definen de manera puntual la molécula de ácido nucleico, la célula huésped, las etapas fundamentales del método y los componentes y proporciones de la composición, respectivamente. En defensa de la claridad de dichas reivindicaciones, solicitamos considerar que:

- Reivindicación 23 (nueva reivindicación 10): Una persona normalmente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de determinar por sí misma, mediante extrapolación del código genético, las posibles secuencias de ácidos nucleicos que codifican para la secuencia de proteínas reclamada a lo largo del presente pliego reivindicatorio, por lo cual consideramos innecesario incluir tal materia en dicha reivindicación.
- Reivindicación 24 (nueva reivindicación 11): Respecto al término "*célula huésped*" y las connotaciones asociadas al mismo, nos permitimos llamar la atención sobre el hecho de que tal concepto hace parte de las prácticas habituales del versado en la materia y por tanto, no representa falta de claridad alguna para el mismo.

A pesar de ello, consideramos pertinente mencionar que el capítulo descriptivo proporciona las siguientes aclaraciones:

"Los términos "célula huésped" "línea celular césped" y "cultivo celular huésped" se usan en forma indistinta y se refieren a células en las que se ha introducido ácido nucleico exógeno, incluyendo la progenie de tales células. Las células huésped incluyen "transformantes" y "células transformadas", que incluyen las células primarias transformadas y la progenie derivada de ellas sin tener en cuenta el número de pasajes. La progenie puede no ser exactamente idéntica en el contenido de ácido nucleico a una célula progenitora, pero puede contener mutaciones. Se incluyen en la presente la progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica identificada o seleccionada en la célula originalmente transformada."

A la luz de lo anterior, concluimos que la materia contenida en la objetada reivindicación 24 resulta familiar y comprensible para el versado en la materia y por tanto, no recae en ninguna falta de claridad.

- Reivindicación 25 (nueva reivindicación 12): De la mano con lo anterior, consideramos que es completamente innecesario especificar cada una de las etapas que dan lugar al método de producción de un anticuerpo que se reivindica debido a que el versado en la materia conoce ampliamente este tipo de procesos y, por tanto, es capaz de llevarlo a cabo sin inconveniente alguno a partir de la materia reclamada en dicha reivindicación en compañía de las enseñanzas del capítulo descriptivo.
- Reivindicación 27 (nueva reivindicación 14): En relación con la formulación farmacéutica que se reclama en dicha reivindicación, nos permitimos aclarar que el elemento inventivo de la misma corresponde precisamente al anticuerpo de la presente invención, por lo que más allá de definir componentes, excipientes y sus proporciones, esta es la característica técnica que define tal formulación y la constituye como una invención novedosa e inventiva en vista del arte previo, razón por la cual consideramos que no hay lugar a definir atributos adicionales de la misma.

De acuerdo con la argumentación precedente, concluimos que la persona normalmente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender y reproducir la presente invención a partir de la información reivindicada, por lo cual afirmamos que este no requiere de una caracterización más profunda de la presente invención.

Así las cosas, afirmamos que el nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a disposición de su Despacho constituye una divulgación clara, concisa y por tanto válida del objeto y alcance de la presente invención, razón por la cual solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones que lo afectan y se proceda a estudiar la patentabilidad del mismo.

Novedad y Nivel inventivo

En opinión del señor Examinador, la materia contenida en las reivindicaciones 7, 23 y 27 se ve anticipada completamente por las divulgaciones del documento D1 (*"Fibroblast Growth Factor Receptors 1, 2, 3, and 4 as Targets for Therapeutic Intervention"*, WO2005066211), razón por la que afirma que esta carece de novedad.

Considerando nuevamente las modificaciones realizadas al actual pliego reivindicatorio, nos permitimos expresar que la materia ahora reclamada cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo y que, por tanto, es meritoria del privilegio de patente que aquí se solicita, hecho que procedemos a demostrar.

En primera instancia, encontramos que su Despacho cita un documento D1 como estado de la técnica concerniente a la presente invención dado que divulga una serie de factores de crecimiento de fibroblasto de los receptores 1, 2, 3 y 4 y variantes polimórficas de los mismos; polipéptidos y polinucleótidos que codifican para ellos; y anticuerpos que interfieren específicamente con la actividad de tales polipéptidos.

Tras comparar las divulgaciones de dicha anterioridad frente a la presente invención, el señor Examinador afirma lo siguiente:

“Las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña anticuerpos dirigidos contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 para intervenciones terapéuticas, métodos de tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades, tales como enfermedades proliferativas, utilizando los anticuerpos de la invención.”

Partiendo de nuestro desacuerdo frente a tal afirmación, es nuestra intención señalar que los requisitos de patentabilidad de la presente invención no se ven perjudicados por las divulgaciones de dicho documento D1 toda vez que este falla completamente en anticipar la caracterización precisa que da origen al anticuerpo de la presente invención.

En lo referente al anticuerpo de la presente invención, reiteramos que el mismo se encuentra ahora definido por una serie de secuencias aminoacídicas concretas, las cuales resumimos a continuación:

Tabla 1. Caracterización estructural del anticuerpo de la presente invención.

Cadena pesada			Cadena ligera		
HVR-H1	HVR-H2	HVR-H3	HVR-L1	HVR-L2	HVR-L3
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 10 y 11	SEQ ID NO: 16 y 17	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 12 y 13	SEQ ID NO: 18			
SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 14 y 15	SEQ ID NO: 19 y 20			

Aclarada la caracterización de la presente invención, encontramos que la misma es completamente distinguible del estado de la técnica citado por su Despacho toda vez que el documento D1 da a conocer anticuerpos estructuralmente distintos a los reivindicados que de ninguna manera resultan equiparables a la presente invención.

Dicho esto, y tras estudiar los anticuerpos divulgados en el citado documento D1, nos permitimos afirmar que ninguna de las secuencias de aminoácidos arriba indicadas ha sido previamente divulgada en dicho documento D1, razón por la que consideramos que la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento.

En este orden de ideas, considerando que la caracterización que da origen al anticuerpo de la presente invención -la cual comprende secuencias aminoacídicas puntuales correspondientes a los 6 CDRs del mismo según se describe en la nueva reivindicación 1- no cuenta con antecedentes relevantes en el arte previo, solicitamos sea reconocida la completa novedad de la presente invención a pesar de las divulgaciones del citado arte previo.

Asimismo, teniendo en cuenta que dicho documento D1 guarda total silencio respecto al anticuerpo de la presente invención y la caracterización del mismo, afirmamos que el mismo no constituye soporte documental suficiente que permita atribuirle falta de novedad a la presente invención y que, por tanto, la objeción del señor Examinador es completamente inválida.

Por último, en complemento de lo dicho es preciso considerar que, a pesar de divulgar anticuerpos que tienen la misma aplicación terapéutica que la presente invención, dicho documento D1 falla completamente en anticipar o sugerir cada una de las seis secuencias reivindicadas, por lo cual insistimos que dicha anterioridad no logra desvirtuar de manera contundente la novedad del anticuerpo aquí descrito.

En concordancia con lo anterior, solicitamos respetuosamente sea retirada la objeción que perjudica la novedad de la presente invención y seguidamente le sea concedido el privilegio de patente que aquí se solicita puesto que el estado de la técnica falla por completo en poner a disposición del versado en la materia información relevante que permita alcanzar el anticuerpo reclamado de manera obvia o sin implicar la utilización de la habilidad inventiva.

Así pues, en defensa ahora del nivel inventivo de la presente invención, llamamos la atención sobre el hecho de que el citado documento D1 divulga anticuerpos estructuralmente diferentes al reivindicado y que por tanto, sus enseñanzas no

podrían haber motivado la selección específica de cada una de las secuencias que dan lugar al anticuerpo de la presente invención.

A este respecto vale la pena mencionar que al momento de desarrollar la presente invención, el versado en la materia se hubiera enfrentado a un sinnúmero de posibilidades dadas las infinitas combinaciones de aminoácidos que podrían conformar una cantidad igualmente infinita de secuencias peptídicas que al combinarse entre sí podrían originar, una vez más, infinitos anticuerpos.

Así las cosas, en ausencia de cualquier instrucción por parte del documento D1 que motivara o instruyera la elección precisa de las secuencias de aminoácidos que conforman las cadenas pesada y ligera del aminoácido de la presente invención, afirmamos que la presente invención se mantiene tanto novedosa como inventiva en vista del arte previo.

Ahora bien, en este punto consideramos pertinente mencionar que -como bien reconocerá el versado en la materia-, el diseño y desarrollo de anticuerpos con utilidad o valor terapéutico no es fruto de una simple modificación de los anticuerpos ya conocidos en el arte previo teniendo en cuenta que la modificación estructural de los mismos puede derivar en pérdida o disminución de la actividad farmacológica del mismo, o incluso en la incidencia de efectos adversos y toxicidad, lo cual se determina únicamente mediante estudios rigurosos y experimentación.

Más allá de lo anterior, es nuestra intención demostrar que el resultado de la modificación deliberada de un anticuerpo ya conocido resulta impredecible e incierto, razón por la cual afirmamos que es imposible atribuirle obviedad a la presente invención a la luz del arte previo descrito en el documento D1, el cual como ya se ha comentado da a conocer un anticuerpo absolutamente diferente al aquí reivindicado.

En conexión con este hecho, vale la pena hacer especial énfasis en que la **caracterización estructural** de los anticuerpos aquí reivindicados es el atributo que define la naturaleza y función biológica que los mismos ejecutan y por tanto, consideramos que las diferencias existentes entre la presente invención y el arte previo deberían juzgarse precisamente a partir de las secuencias que dan origen a

dicha caracterización, las cuales hemos demostrado son completamente **distintas**, hecho que sustenta una vez más la patentabilidad de la presente invención.

Es por tanto que reiteramos que aún si el versado en la materia partiera de lo descrito en el citado documento D1 y aplicara técnicas y métodos estándar ya conocidos en el campo técnico, este no lograría alcanzar la presente invención, la cual goza de una caracterización estructural única y sin precedentes en el arte previo que, como tal, la constituye como una invención plenamente meritoria del privilegio de patente aquí solicitado.

Asimismo, afirmamos que aunque cualquier persona versada en la materia sea capaz de dar origen a secuencias de aminoácidos al azar para luego combinarlas de alguna manera y conformar de tal manera un anticuerpo, resulta imposible afirmar que la presente invención podría haberse alcanzado de manera obvia sin proporcionar un argumento debidamente sustentado que indique la manera en que se hubiese conseguido puntualmente un anticuerpo provisto de las 6 secuencias CDRs acá reivindicadas.

Por tales motivos solicitamos se reconozca también el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente invención toda vez que el estado de la técnica no revela las secuencias características del anticuerpo reivindicado y por tanto, no podrían haberlo sugerido o motivado de ninguna manera, razón por la cual insistimos en que esta no se ve anticipada, motivada o siquiera sugerida por las divulgaciones del documento D1 o cualquier otra referencia perteneciente al estado de la técnica.

Finalmente, con el único objetivo de sustentar lo mejor posible la patentabilidad de la presente invención, nos permitimos citar a continuación un fragmento adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud en relación a los resultados del Ejemplo 2:

“MAbs emergieron como una potente modalidad terapéutica para el tratamiento de una cantidad de enfermedades humanas. Nuestra demostración de potentes actividades antihiper glucemiantes y reductoras de lípidos de MAb agonista de anti-FGFR1 abre una nueva vía hacia el desarrollo de MAbs terapéuticos

dirigidos al complejo de receptores con FGFR1 o FGFR1 para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y sus trastornos crónicos relacionados con obesidad. El objeto a base de MAb de FGFR1 ofrece varias propiedades favorables respecto de la terapia de FGF21 recombinante. Primero, por su naturaleza, MAb's proporcionan propiedades farmacocinéticas predecibles, modulables y superiores en grasas en comparación con FGF21 o cualquier otra proteína terapéutica no anticuerpo. De hecho, demostramos que una simple inyección i.p. a 1-3 mps de R1MAb1 o R1MAb2 en ratones db/db lleva a una mejora marcadamente sostenida de hiperglucemia durante 30 días (Fig. 2 y 5). Este efecto glucemiante de larga duración nunca se informó para cualquiera de los agentes antidiabéticos previamente descritos."

A partir del anterior fragmento es posible notar que la presente invención introduce valiosas ventajas al campo técnico del desarrollo de agentes antidiabéticos, dado que:

- La presente invención constituye una alternativa terapéutica de **propiedades farmacocinéticas favorables** en comparación con otros anticuerpos o proteínas terapéuticas diferentes a anticuerpos.
- La presente invención demuestra una **mejora sostenida de la condición hiperglicémica** por un periodo de **30 días**, la cual no es siquiera igualada por cualquiera de los agentes antidiabéticos conocidos hasta el momento.

A raíz las anteriores ventajas –las cuales constituyen indicios adicionales de nivel inventivo que respaldan una vez más la patentabilidad de la presente invención–, es evidente que la presente invención, más allá de cumplir con los requisitos de patentabilidad, constituye un **valioso aporte al campo técnico** por lo cual demuestra ser meritoria del privilegio de patente.

A la luz de tal beneficio, el cual valga aclarar no habría podido ser previsto con base en el arte previo que cita su Despacho y que, por tanto, constituye un **efecto sorprendente** de la presente invención, solicitamos nuevamente sea reconocida la plena patentabilidad de la misma.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

125956

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

13



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007822

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 08:09:18

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548426	23/01/2014	76.153.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	124.000.00
				\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-238976- -00005-0000

Fecha: 2014-09-29 15:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2014 - 08:17:19

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-FGFR1, en donde el anticuerpo comprende

(a) una cadena pesada que comprende HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 seleccionadas del grupo que consiste en:

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSTWIS (SEQ ID NO: 7), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de GEIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 10) y EIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 11), y (iii) HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SSGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 16) and SGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 17);

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSNNYIH (SEQ ID NO: 8), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de ADIYPNDGDDTYADSVKG (SEQ ID NO: 12) y DIYPNDGDDTYADSVKG (SEQ ID NO: 13), y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos EHFDWVHYVMDY (SEQ ID NO: 18); y

(i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSNWIS (SEQ ID NO: 9), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de AEIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 14) y EIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 15), y (iii) HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de TGTDVMDY (SEQ ID NO: 19) y GTDVMDY (SEQ ID NO: 20); y

(b) una cadena ligera que comprende (a) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 21); (b) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASFLYS (SEQ ID NO: 22); y (c) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQSYTTPPT (SEQ ID NO: 23).

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la cadena pesada comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSTWIS (SEQ ID NO: 7), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de GEIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 10) y EIDPYDGDITYYADSVKG (SEQ ID NO: 11), y (ii) HVR-H3 que comprende una secuencia

de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SSGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 16) y SGYGGSDYAMDY (SEQ ID NO: 17)

3. El aminoácido de la reivindicación 1, en donde la cadena pesada comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSNNYIH (SEQ ID NO: 8), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de ADIYPNDGDTDYADSVKG (SEQ ID NO: 12) y DIYPNDGDTDYADSVKG (SEQ ID NO: 13), y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos EHFDWVHYYVMDY (SEQ ID NO: 18).

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la cadena pesada comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFTSNWIS (SEQ ID NO: 9), (ii) HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de AEIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 14) y EIDPYDGATDYADSVKG (SEQ ID NO: 15), and (iii) HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de TGTDVMDY (SEQ ID NO: 19) y GTDVMDY (SEQ ID NO: 20).

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia VH seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 2, 3 y 4.

6. El anticuerpo de la reivindicación 5, el cual comprende además una secuencia VL de SEQ ID NO: 6.

7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.

8. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anticuerpo también se une con beta-Kloto.

9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, el cual es un anticuerpo IgG1.

10. Ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 10.

12. Un método de producción de un anticuerpo que comprende el cultivo de la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11 de modo tal que se produce el anticuerpo.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende además la recuperación del anticuerpo de la célula huésped.

14. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéuticamente aceptable.