

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax: 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

Respuesta Requerimiento

EXP: NC2016/0001622



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS / ATTORNEYS AT LAW

Señor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
***Anticuerpos Específicos del Receptor del Factor 1 de Crecimiento
Similar a la Insulina.***

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 10430 de 2016.

Expediente No. NC2016/0001622

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **National Research Council of Canada**, doy respuesta al Oficio No. 10430 de fecha 12 de septiembre de 2016, bajo los siguientes términos:

1. Poder.

Adjunto remitimos el poder otorgado por parte del Representante Legal de la sociedad **National Research Council of Canada**, que nos faculta para actuar en el trámite de la referencia.

2. Título.

Informamos a este Despacho que el nuevo título de la invención será: ***Anticuerpos Específicos del Receptor del Factor 1 de Crecimiento Similar a la Insulina.***

3. Excepción a la patentabilidad.

El Examinador ha objetado las Reivindicaciones 22 a 27, por estar dirigidas a métodos de diagnóstico in vivo. Estas reivindicaciones han sido eliminadas del juego de reivindicaciones.

4. Reivindicaciones.

- El Examinador ha objetado la Reivindicación 1. Sin embargo, ésta ha sido eliminada del nuevo juego de reivindicaciones por lo que la objeción se considera superada.

Todos estos cambios se realizan basados en el contenido de la descripción, por lo que no se genera ampliación de materia alguna y con ellos se ha conseguido una definición de las reivindicaciones de forma clara y concisa.

En base a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, solicito respetuosamente a esta Dirección continuar con el trámite de registro de la patente de invención de la referencia.

Esperamos haber dado respuesta en su conformidad al presente requerimiento.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned Dick Bourgeois-Doyle by the rights that I (we) represent and acting as Legal Representative(s) of **NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA**, an organization existing under the laws of Canada and in present execution of its (social) objective, domiciled at 1200 Montreal Road Ottawa, Ontario K1A 0R6, Canada, do hereby grant POWER OF ATTORNEY to Mr. Juan Carlos Cuesta Quintero and/or Mrs. Diana Romero Calvo, members of Cuesta & Asociados Ltda., residing in Bogotá, Colombia, and identified with CC 79.339.809 and CC 52.250.482 and with professional card 43.273 CSJ and 121.002 CSJ, respectively, to act on behalf of grantor regarding the entry into national phase of PCT/CA2014/000861, titled "INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 RECEPTOR-SPECIFIC ANTIBODIES AND USES THEREOF", before any entity, authority and/or person, specially before those Administrative, Contentious-Administrative, Judicial and/or any other, in all matters concerning the following:

1.- To file, obtain and/or register any of the type of Intellectual and Industrial Property right, such as: Patents of Inventions and Model Utility Patents; Industrial Designs, Trademarks, Slogans, Trade Names and emblems or ensigns, and Appellations of Origin; copyrights in any of their presentations (display); sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses, domain names applications, non use actions, among others.

2.- To bring actions of opposition, observances, infringement or refutation, reconsideration, complaints, appeals or legal recourses, cancellation, nullity and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, as well as to intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal, or Contentious-Administrative Trials; in actions or lawsuits or litigation's that grantor initiates or are initiated against him.

3.- In order that this mandate is sufficient enough for all the matters referenced above, I (we) do hereby expressly grant full and ample POWER OF ATTORNEY to exercise the special rights established under Art. 70 of the Civil Procedure Code, this is: to conciliate, settle, submit to arbitration, waive legal proceedings, defer the harmonious testimony or decisive oath, absolve or acquit positions; and to receive the object related to the litigation or to take possession of the said object. Attorneys may execute any other act that requires a special clause; for any and/or all the provisions mentioned in these instruments.

4.- To exercise Judicial Proxy and to ratify or not the officious agency. Attorneys may also grant power of attorney over the same to act in and out of the

Colombian territory.

PODER ESPECIAL

Yo (nosotros), _____, abajo firmante(s), por los derechos que represento(amos) en mi(nuestra) calidad de REPRESENTANTE LEGAL de la sociedad **NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA**, constituida bajo las leyes de Canadá y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 1200 Montreal Road Ottawa, Ontario K1A 0R6, Canadá, por el presente instrumento confiero PODER ESPECIAL a favor de Juan Carlos Cuesta Quintero y/o Diana Romero Calvo, miembros de la firma Cuesta & Asociados Ltda., domiciliados en Bogotá, Colombia, identificados con C.C. 79.339.809 y CC 52.250.482 y Tarjetas Profesionales 43.273 CSJ y 121.002 CSJ, respectivamente, para que actuando a nombre del (de la) otorgante lo (la) represente(n) con respecto a la entrada en fase nacional de PCT/CA2014/000861, titulada "INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 RECEPTOR-SPECIFIC ANTIBODIES AND USES THEREOF", ante cualquier entidad, autoridad, y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso-Administrativo, Judicial y/o de cualquier otra que fuere, en todo lo referente a los siguientes asuntos:

1.- Solicitar, tramitar, inscribir y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, esto es, las Patentes de Invención y Modelos de Utilidad; los Diseños Industriales; los Signos Distintivos, como: Marcas, Lemas, Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; Derechos de Autor; Registros Sanitarios y de Variedades Vegetales; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias, solicitud de nombres de dominio, notificación de/presentación de acciones de cancelación, entre otras.

2.- Ejercer acciones de oposición, observación, impugnación, reposición, apelación, cancelación, nulidad y demás que se relacionen con derechos derivados de los asuntos indicados y en contra de la competencia desleal, así como intervenir en Juicios Civiles, Comerciales, Penales, Contencioso-Administrativos, en acciones o juicios que promueva o se promuevan en contra del (la) mandante.

3.- Para que en todos los asuntos arriba mencionados este mandato sea suficiente, confiero expresamente este Poder amplio y suficiente, para ejercer las facultades especiales establecidas en el artículo 70 del Código de Procedimiento Civil, esto es: conciliar, transigir, comprometer el pleito en árbitros, desistir del pleito, deferir al juramento decisorio, absolver posiciones, y recibir la cosa sobre la cual verse el litigio o tomar posesión de ella. Los mandatarios podrán ejecutar cualquier otro acto que requiera de cláusula especial para cualquiera o todas las disposiciones que se mencionan en este instrumento.

4.- Ejercer Procuración Judicial, y ratificar o no la agencia oficiosa. Los mandatarios quedan facultados

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 No-10 - 07 (603) contacto@cuestalawyers.com
Tel + 571 211 3097 Fax 571 2554538, Bogotá, Colombia
www.cuestalawyers.com

5.- To substitute or delegate this Power of Attorney to act in Colombia and abroad in favor of other or others and to revoke such substitutions or delegations.

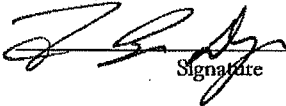
6.- It is expressly stated that attributions listed under this Power of Attorney are merely exemplifying and not limitative of other implicit attributions, therefore, the attorneys -in fact- are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by the law in force and/or with the legislation to be enacted in the future, related and/or resulting and/or are the consequence of the subject of this Power and regarding all hereby stated.

para conferir poder en los asuntos aquí mencionados, para actuar bien dentro o fuera del territorio colombiano.

5.- Sustituir o delegar el presente Poder y revocar tales sustituciones o delegaciones.

6.- Se deja expresa constancia que las facultades enumeradas en este mandato son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios están autorizados a ejercer, sin restricción alguna, todos los derechos de acuerdo con la ley vigente y/o con la legislación que se promulgue en el futuro, se relacionen y/o emerjan y/o sean consecuencia del objeto del presente Poder y en razón de lo aquí expresado.

Granted and signed at Ottawa on 22-09-2016


Signature

Dado y firmado en _____ a _____

Firma

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo que comprende

una secuencia de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de GGTVSPTA (SEQ ID NO:1);

una secuencia de CDR2 de ITWSRGTT (SEQ ID NO: 2); y

una secuencia de CDR3 de AASTFLRILPEESAYTY (SEQ ID NO: 3),

en el que el anticuerpo o fragmento del mismo es específico del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R).

2. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, que comprende la secuencia

X₁VX₂LX₃ESGGGLVQX₄GGSLRLSCX₅X₆SGGTVSPTAMGWX₇RQAPGKX₈X₉EX₁₀VX₁₁HITWSRGTTTX₁₂ASSVKX₁₃RFTISRDX₁₄X₁₅KNTX₁₆YLMNSLX₁₇X₁₈EDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQGT X₁₉VTVSS (SEQ ID NO:4), en la que X₁ es E o Q; X₂ es K o Q; X₃ es V o E; X₄ es A o P; X₅ es A o E; X₆ es V o A; X₇ es V o F; X₈ es G o E; X₉ es L o R; X₁₀ es F o W; X₁₁ es G o S; X₁₂ es V o Y; X₁₃ es D o G; X₁₄ es N o S; X₁₅ es A o S; X₁₆ es L o V; X₁₇ es K o R; X₁₈ es A o S; y X₁₉ es L o Q,

o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

3. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en:

QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCEVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKEREFVGHITWSRG
TTRVASSVKDRFTISRDSAKNTVYLMNSLKSEDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQG
TQVTVSS (SEQ ID NO:5);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWVRQAPGKGLEWVGHITWSRG
TTRYASSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:6);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKGLEFVGHITWSRG
TTRYASSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:7);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKGLEFVGHITWSRG
TTRYASSVKGRFTISRDSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:8);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKEREFVGHITWSRG
TTRYASSVKGRFTISRDSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:9); y

o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

4. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo es un anticuerpo de dominio único (Acdu).

5. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 4, en el que el Acdu es de origen de camélido.

6. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está en un formato de presentación multivalente.

7. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 6, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está unido a un fragmento Fc.

8. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 7, en el que el fragmento Fc es el Fc2b ratón o el Fc1 humano.

9. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 8, en que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10, 38, o 11.

10. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo transmigre la barrera hematoencefálica.

11. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un vector que comprende la molécula ácido nucleico de la reivindicación 11.

13. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está inmovilizado sobre una superficie.

14. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está unido a una molécula de carga.

15. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 14, en el que la molécula de carga tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1kDa a aproximadamente 200 kDa.

16. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 14 o 15, en el que la molécula de carga unida al anticuerpo o fragmento del mismo puede ser un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, un factor de crecimiento, una citocina, una trampa de receptor, un compuesto químico, un resto de hidrato de carbono, una enzima, un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector viral, o un agente citotóxico; uno o más liposomas o nanovehículos cargados con un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, una enzima, y un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector viral, o un agente citotóxico; o uno o más de nanopartículas, nanohilos, nanotubos, o puntos cuánticos.

17. Una composición que comprende uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 13 a 16 y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un procedimiento *in vitro* de detección de IGF1R, que comprende

a) poner en contacto una muestra de tejido con uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, unido a un agente detectable; y

b) detectar el agente detectable unido al anticuerpo o fragmento del mismo unido a IGF1R en la muestra de tejido.

19. El método de la reivindicación 17, en el que la muestra es una muestra de suero, una muestra de tejido vascular, una muestra de tejido tumoral o una muestra de tejido cerebral de un sujeto humano o animal.

20. El método de la reivindicación 18 o 19, en el que la etapa de detección (etapa b)) se realiza usando formación de imágenes ópticas, inmunohistoquímica, imágenes de diagnóstico molecular, ELISA, o espectrometría de masas acoplada a formación de imágenes o cualquier otro método adecuado.

21. Un método de cuantificación de una cantidad de una molécula de carga liberada través de la BHE de un sujeto, en el que la molécula de carga está unida a uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 10, comprendiendo el método

a) obtener el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto;
y

b) usar métodos de proteómica dirigida a cuantificar la cantidad de la molécula de carga unida a uno o más de un

anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo en el
LCR.

REIVINDICACIONES

~~1. Un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo que se une específicamente al epítipo del receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF1R), en el que el anticuerpo o fragmento del mismo transmigre la barrera hematoencefálica y en el que el epítipo está unido específicamente por el anticuerpo de la SEQ ID NO:5.~~

12. Un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo que comprende

una secuencia de la región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de GGTVSPTA (SEQ ID NO:1);

una secuencia de CDR2 de ITWSRGTT (SEQ ID NO: 2); y

una secuencia de CDR3 de AASTFLRILPEESAYTY (SEQ ID NO: 3),

en el que el anticuerpo o fragmento del mismo es específico del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R).

23. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende la secuencia

X₁VX₂LX₃ESGGGLVQX₄GGSLRLSCX₅X₆SGGTVSPTAMGWX₇RQAPG
KX₈X₉EX₁₀VX₁₁HITWSRGTTTX₁₂ASSVKX₁₃RFTISRDX₁₄X₁₅KNTX₁₆YLQMNSL
X₁₇X₁₈EDTAVYYCAASTFLRILPEESAYTYWGQGT X₁₉VTVSS (SEQ ID NO:4),
en la que X₁ es E o Q; X₂ es K o Q; X₃ es V o E; X₄ es A o P; X₅ es A o E; X₆ es V o A; X₇ es V o F; X₈ es G o E; X₉ es L o R; X₁₀ es F o W; X₁₁ es G o S; X₁₂ es V o Y; X₁₃ es D o G; X₁₄ es N o S; X₁₅ es A o S; X₁₆ es L o V; X₁₇ es K o R; X₁₈ es A o S; y X₁₉ es L o Q,

o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

34. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en:

QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCEVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKERE
FVGHITWSRGTTTRVASSVKDRFTISRDSAKNTVYLQMNSLKSED TAVYYCAAS
TFLRILPEESAYTYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:5);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWVRQAPGKGLE
WVGHITWSRGTTTRYASSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAED TAVYYCAA
STFLRILPEESAYTYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:6);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKGLE
FVGHITWSRGTTTRYASSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAED TAVYYCAA
STFLRILPEESAYTYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:7);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKGLE
FVGHITWSRGTTTRYASSVKGRFTISRDS SKNTVYLQMNSLRAED TAVYYCAAS
TFLRILPEESAYTYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:8);

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGTVSPTAMGWFRQAPGKERE
FVGHITWSRGTTTRYASSVKGRFTISRDS SKNTVYLQMNSLRAED TAVYYCAAS
TFLRILPEESAYTYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:9); y

o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma.

45. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que el anticuerpo es un anticuerpo de dominio único (Acdu).

56. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 45, en el que el Acdu es de origen de camélido.

67. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está en un formato de presentación multivalente.

78. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 67, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está unido a un fragmento Fc.

89. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 78, en el que el fragmento Fc es el Fc2b ratón o el Fc1 humano.

940. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 89, en que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10, 38, o 11.

1044. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 940, en el que el anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo transmigre la barrera hematoencefálica.

1142. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1044.

1243. Un vector que comprende la molécula ácido nucleico de la reivindicación 1142.

1344. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1044, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está inmovilizado sobre una superficie.

1445. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1044, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo está unido a una molécula de carga.

1546. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 1445, en el que la molécula de carga tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1kDa a aproximadamente 200 kDa.

1647. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 1445 o 1546, en el que la molécula de carga unida al anticuerpo o fragmento del mismo puede ser un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, un factor de crecimiento, una citocina, una trampa de receptor, un compuesto químico, un resto de hidrato de carbono, una enzima, un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector viral, o un agente citotóxico; uno o más liposomas o nanovehículos cargados con un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, una enzima, y un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector

viral, o un agente citotóxico; o uno o más de nanopartículas, nanohilos, nanotubos, o puntos cuánticos.

1748. Una composición que comprende uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1044 y 1344 a 1647 y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

1849. Un procedimiento *in vitro* de detección de IGF1R, que comprende

a) poner en contacto una muestra de tejido con uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1044, unido a un agente detectable; y

b) detectar el agente detectable unido al anticuerpo o fragmento del mismo unido a IGF1R en la muestra de tejido.

1920. El método de la reivindicación 1749, en el que la muestra es una muestra de suero, una muestra de tejido vascular, una muestra de tejido tumoral o una muestra de tejido cerebral de un sujeto humano o animal.

2024. El método de la reivindicación 1849 o 1920, en el que la etapa de detección (etapa b)) se realiza usando formación de imágenes ópticas, inmunohistoquímica, imágenes de diagnóstico molecular, ELISA, o espectrometría de masas acoplada a formación de imágenes o cualquier otro método adecuado.

~~22. Un método *in vivo* para detectar la expresión de IGF1R en un sujeto, que comprende:~~

~~a) la administración al sujeto de uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 unido a un agente detectable; y~~

~~b) detectar el agente detectable unido al anticuerpo o fragmento del mismo unido a IGF1R.~~

~~23. El método de la reivindicación 22, en el que etapa de detección (etapa b)) se realiza usando PET, SPECT, imágenes de fluorescencia, o cualquier otro método adecuado.~~

~~24. Un método de transporte de una molécula de carga a través de la barrera hematoencefálica (BHE), que comprende:~~

~~a) — la administración al sujeto de uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 11 unido a la molécula de carga,~~

~~en el que el uno o más de un anticuerpo o fragmento del mismo transporta la molécula de carga a través de la BHE.~~

~~25. El anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 24, en el que la molécula de carga tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1kDa a aproximadamente 200 kDa.~~

~~26. El método de la reivindicación 24 o 25, en el que la molécula de interés unida al anticuerpo o fragmento del mismo puede ser un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, un factor de crecimiento, una citocina, una trampa de receptor, un compuesto químico, un resto de hidrato de carbono, una enzima, un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector viral, o un agente citotóxico; uno o más liposomas o nanovehículos cargados con un agente detectable, un agente terapéutico, un fármaco, un péptido, una enzima, y un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula basada en ADN, un vector viral, o un agente citotóxico; o uno o más de nanopartículas, nanohilos, nanotubos, o puntos cuánticos.~~

~~27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que la administración es por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), o intramuscular (i.m.).~~

2128. Un método de cuantificación de una cantidad de una molécula de carga liberada a través de la BHE de un sujeto, en el que la molécula de carga

está unida a uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo de la reivindicación 1044, comprendiendo el método

- a) obtener el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto; y
- b) usar métodos de proteómica dirigida a cuantificar la cantidad de la molécula de carga unida a uno o más de un anticuerpo aislado o purificado o fragmento del mismo en el LCR.