

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

Señor(a)
Neurimmune Holding AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPO ANTI-REPETICIONES DE DIPEPTIDO (DPR) DERIVADO DE HUMANO”** (Último título aceptado)

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/072516

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de septiembre de 2015.

PRIORIDAD(ES): 30/09/2014, EP, 14187180.6.
07/08/2015, EP, 15180310.3.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 27 de marzo de 2019, bajo el número NC2017/0002804, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 21 del radicado N° NC2017/0002804 del 27 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar tratamientos para enfermedades y/o trastornos asociados con una expansión de repetición de dipéptido (DPR), por ejemplo medicamentos que desaceleran el avance de la enfermedad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos derivados de humano y moléculas de unión a proteína de DPR equivalentes terapéuticamente útiles que reconocen las DPR que consisten de las repeticiones de poli-glicina-alanina (Gly-Ala; GA), poli-glicina-prolina (Gly-Pro; GP), poli-glicina-arginina (Gly-Arg; GR), poli-prolina-arginina (Pro-Arg; PR), o poli-prolina-alanina (Pro-Ala; PA), y proteínas que comprenden dichas DPR.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es claro porque reclama dos reivindicaciones numeradas como “11” que se refieren a objetos diferentes: una de las reivindicaciones reclama *“El vector de expresión de la reivindicación 8 o 9...”* y la otra reclama *“Un vector de*



Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

expresión que comprende: un primer polinucleótido que codifica un primer polipéptido que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina...". Se sugiere realizar las correcciones a que haya lugar.

- La reivindicación 1 no es clara porque reclama un anticuerpo que comprende *“una secuencia heteróloga que es heteróloga a las CDRs 1, 2 y 3 de VH y las CDRs 1, 2 y 3 de VL”* que no se encuentra definida en la reivindicación y comprende múltiples posibilidades de secuencia que exceden lo divulgado en la solicitud. Se sugiere caracterizar la secuencia heteróloga a la que se refiere.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ni concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de cadena pesada que comprende los CDRs definidos en las posiciones de aminoácidos 32-36, 51-67 y 100-113 de la SEQ ID NO: 8. Asimismo, mencionan el enlazador “comprende” en múltiples ocasiones, lo cual dificulta determinar el alcance de las reivindicaciones. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar sólo una reivindicación independiente y las demás reivindicaciones, si son verdaderas modalidades, presentarlas como dependientes. Se sugiere redactar la reivindicación de forma clara y reclamar el vector que comprende una secuencia que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 8 en una única reivindicación.
- Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras ni concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de cadena ligera que comprende los CDRs definidos en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de la SEQ ID NO: 10. Asimismo, mencionan el enlazador “comprende” en múltiples ocasiones, lo que dificulta determinar el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere redactar la reivindicación de forma clara y reclamar el vector que comprende una secuencia que codifica la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 10 en una única reivindicación.
- La reivindicación 10 no es clara porque se refiere a *“El vector de expresión de la reivindicación 68 o 9”* pero el capítulo reivindicatorio sólo contiene 21 reivindicaciones. Se sugiere realizar los ajustes pertinentes.
- Las reivindicaciones 11, 14 y 15 no son claras ni concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de cadena pesada que comprende los CDRs definidos en las posiciones de aminoácidos 32-36, 51-67 y 100-113 de la SEQ ID NO: 8 y un polinucleótido que codifica la región variable de cadena ligera que comprende los CDRs definidos en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de la SEQ ID NO: 10. De igual manera, mencionan el enlazador “comprende” en múltiples ocasiones, lo que dificulta determinar el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere redactar la reivindicación de forma clara y reclamar el vector que comprende una secuencia que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 8 y una secuencia que codifica la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 10 en una única reivindicación.
- Las reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16 a 18 carecen de sustento porque reclaman una secuencia que es *“al menos el 95% idéntica”* o *“al menos un 99% idéntica”* a la SEQ ID NO: 8 o 10 y también se refieren a *“una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8 con una eliminación de un aminoácido”* y a *“una variante de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO:10 con una eliminación de*



Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

un aminoácido”, no obstante, no se evidencia la modificación de las SEQ ID NO: 8 y 10 que justifiquen reclamar secuencias con los porcentajes de identidad mencionados y tampoco la eliminación de algún aminoácido en dichas secuencias. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de identidad.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de septiembre de 2014 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 2014/114660	“Dipeptide-repeat proteins as therapeutic target in neurodegenerative diseases with hexanucleotide repeat expansion”	31 de julio de 2014
D3	Mackenzie, et al., Acta Neuropathol	“Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations”	6 de octubre de 2013

El documento D1¹ divulga un método para detectar una enfermedad caracterizada por la expansión de repeticiones de hexanucleótido genómicas, así como a polipéptidos de dichas repeticiones de hexanucleótido, ligandos que se unen específicamente a dichos polipéptidos y métodos para identificar un inhibidor que previene la expresión y/o agregación de dichos polipéptidos (Abstract).

El documento D3² divulga la caracterización de nuevos anticuerpos monoclonales contra poli-GA y un análisis detallado de la distribución neuroanatómica de la patología DPR y TDP-43 en una cohorte de 35 casos con la mutación C9ORF72 que incluye un amplio espectro de fenotipos clínicos (Pág. 859, Abstract).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une a una repetición dipeptídica (DPR) en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72) con una repetición de poli-glicina-alanina (GA) 15, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende (...)” (Radicado N° NC2017/0002804 del 27 de marzo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une a una repetición dipeptídica (DPR) en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72)	Anticuerpo de unión a poli-GA que comprende (Pág. 80, líneas 3 a 17, Pág. 87, Reiv. 10)	Anticuerpo de unión a poli-(GA) ₁₅ (Pág. 860, Col. Der., Sección <i>Generation of monoclonal anti-GA antibody</i> , Pág. 961, Col. Izq. líneas 1 a 5)

1 <https://patents.google.com/patent/WO2014114660A1/en?q=WO2014114660>
2 Mackenzie, I. R., Arzberger, T., Kremmer, E., Troost, D., Lorenzl, S., Mori, K., Weng, S. M., Haass, C., Kretzschmar, H. A., Edbauer, D., Neumann, M. (2013). Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations. *Acta Neuropathol.*, 126(6). Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096617>

Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

con una repetición de poliglicina-alanina (GA) ₁₅ , en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende		
una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de VH (CDRs) 1, 2 y 3, en donde las CDRs de VH 1, 2 y 3 comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en las posiciones de aminoácidos 32-36 de la SEC ID NO:8, posiciones de aminoácidos 51-67 de la SEC ID NO 8, y posiciones de aminoácidos 100-113 de la SEC ID NO: 8, respectivamente	Región variable de cadena pesada seleccionada de las SEQ ID NO: 81 y 82 (Pág. 62, líneas 28 a 32, Fig. 12)	No menciona
una región variable (VL) de cadena ligera que comprende las CDRs 1, 2 y 3 de VL, en la que las CDRs 1, 2 y 3 de VL comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en las posiciones de aminoácidos 25-35 de la SEC ID NO:10, amino las posiciones ácidas 51-57 de la SEC ID NO: 10, y las posiciones de aminoácidos 90-98 de la SEC ID NO:10, respectivamente	Región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 80 (Pág. 62, líneas 28 a 32, Fig. 12)	
en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia heteróloga que es heteróloga a las CDRs 1, 2 y 3 de VH y las CDRs 1, 2 y 3 de VL	Puede ser un anticuerpo quimérico, humanizado o heterólogo (Pág. 56, líneas 10 a 19)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos monoclonales que se unen a poli-GA (GA₁₅) con alta afinidad y no presentan reactividad con otras proteínas DPR (Pág. 10, líneas 8 a 25, Fig. 11, Pág. 80, Ejemplo 10). Los anticuerpos divulgados comprenden una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 80 y una región variable de cadena pesada selecciona de las SEQ ID NO: 81 y 82 (Pág. 62, líneas 28 a 32, Fig. 12). Adicionalmente, el documento divulga que los anticuerpos son quiméricos, humanizados o humanos (Pág. 56, líneas 10 a 19) y que pueden ser un fragmento Fc, FAb, Fab', F(ab')₂, (sdAb), nanoanticuerpos, (scFv), tandem scFvs, diacuerpos, anticuerpos biespecíficos, (scDb), triacuerpos, (BiTEs) y (DART) (Pág. 56, líneas 10 a 19) y estar marcados con un fluoróforo, cromóforo, radiomarcador, enzima, coloide de metal, una molécula quimio luminiscente o bioluminiscente (Pág. 63, líneas 6 a 10).

Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en la estructura aminoácida que caracteriza los CDRs comprendidos en las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH).

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que tanto el anticuerpo divulgado en D1 como el reclamado en la solicitud se unen con alta afinidad a poli-GA. Así mismo, la reivindicación menciona que el anticuerpo comprende una secuencia heteróloga a los CDRs de VH y VL que no se encuentra definida, por lo que no es posible establecer cuál es el aporte de la materia tal como se reclama respecto de lo divulgado en el estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo de unión a poli-GA conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, las metodologías para obtener anticuerpos que se unen a poli-(GA)₁₅ útiles en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas asociadas a repeticiones de dipéptido, ya están divulgadas en el documento D3 que se refiere al desarrollo de los anticuerpos 5E9 y 5F2 (Pág. 860, Col. Der., Sección *Generation of monoclonal anti-GA antibody*, Pág. 961, Col. Izq. líneas 1 a 5), los cuales demuestran alta sensibilidad y especificidad hacia repeticiones de poli-GA asociadas con mutaciones en C9ORF72 en ensayos de inmunoblot e inmunohistoquímica (Pág. 862, Sección *Characterization of novel anti-GA monoclonal antibodies*, Fig. 1a-b). Los anticuerpos también permitieron localizar y teñir de forma robusta y específica las inclusiones en tejidos derivados de casos con mutación en C9ORF72 (Fig. 1c-d, Pág. 862, Col. Der., Párrs. 2 y 5, Pág. 863, Pág. 875, Col. Izq. líneas 8 a 13, Col. Der., líneas 1 a 8, Fig. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar las metodologías para desarrollar anticuerpos que se unen a poli-GA con alta especificidad y sensibilidad del documento D3 en el anticuerpo divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones independientes 2, 3, 8, 9, 11, 14 y 15 y sus dependientes 4 a 7, 10 a 13 y 16 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/114660	1-21	Nivel Inventivo
D3	Mackenzie, et al., Acta Neuropathol	1-21	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a las objeciones por falta de nivel inventivo el solicitante manifiesta su desacuerdo y señala que “...se ha presentado un nuevo capítulo reivindicatorio, como se presenta junto con la presente respuesta, y tal y como se modifica se refiere, en parte, a vectores de expresión que codifican anticuerpos, o fragmentos de los mismos, que comprenden

Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

(i) las CDRs del anticuerpo "NI-308.1507" del documento WO 2016/050822 y (ii) una secuencia heteróloga de CDRs. La presente solicitud de patente de invención que se reivindica también se refiere, en parte a vectores de expresión que codifican anticuerpos, o fragmentos de los mismos, que comprenden CDRs del anticuerpo "NI-308.1507" del documento WO 2016/050822, y células huésped que comprende el (los) vector (es) de expresión y los métodos para producir dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden cultivar las células huésped".

Indica que el anticuerpo reclamado y codificado por los vectores de expresión reivindicados tiene varias características que lo distinguen de los anticuerpos divulgados en D1 y D2. Argumenta que D2 "...ni siquiera describe un anticuerpo que se une/liga al mismo epítipo, o incluso a un epítipo similar al del anticuerpo codificado por los vectores de expresión reivindicados instantáneamente...", ya que los anticuerpos de D2 "...se generaron inmunizando ratas con motivos repetidos de GP, PR, PA o GR (es decir, DPR; específicamente: GPGPGPGPGPGPGPG, RPRPRPRPRPRPRPP, APAPAPAPAPAPA, o RGRGRGRGRGRGRGR, respectivamente) o con secuencia GRP, GR, GA, PA o PR motivos repetidos (específicamente: RRRRWRVGE, RVAVWGSAGKRRG, SGRARGRARGGA, YRLRLFPSLFSSG, o RPRPLARDS) (D2 en la Fig. S3 y página E4976, columna izquierda, 4º párrafo). Por lo tanto, no se esperaría que ninguno de los anticuerpos descritos en D2 se unan específicamente a un GA DPR". Al respecto, esta Oficina aclara que en vista de las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio y teniendo en cuenta los anteriores argumentos, el documento D2 ya no se considera un documento que afecte el nivel inventivo de la materia reclamada y no fue citado en el presente examen de patentabilidad.

El solicitante continúa argumentando que "...ninguno de los anticuerpos ejemplificados de D1 o D2 comprende las CDR específicas enumeradas en las reivindicaciones como se han modificado. Además, un anticuerpo codificado por el vector de expresión reivindicado comprende las CDR de un anticuerpo producido a partir de una célula B aislada de un sujeto humano que no tenía síntomas de afecciones neurológicas y neurodegenerativas (favor remitirse al documento WO 2016/050822 en la página 3, líneas 17-23). En contraste, cada uno de los anticuerpos ejemplificados de D1 y D2 son anticuerpos policlonales producidos en conejos (D1 en la página 74, líneas 15-32; D2 en la página E4976, columna izquierda, cuarto párrafo). El experto en la materia entendería que las secuencias de anticuerpos derivadas de conejos son más factibles que las secuencias de anticuerpos derivadas de humanos para inducir a una reacción inmunológica no deseada". En relación con lo anterior, esta Oficina aclara que aunque los documentos D1 y D2 no divulgan las CDRs reclamadas, el anticuerpo divulgado en el documento D1 ya mostraba un efecto de unión a poli-GA de forma específica y con alta afinidad, por lo que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud corresponde a una alternativa. Adicionalmente, cabe resaltar que a pesar de que el documento D1 en el ejemplo 1 se refiere a la obtención de anticuerpos policlonales, también demuestra el desarrollo de anticuerpos monoclonales que reconocen de forma selectiva los péptidos poli-GA (Pág. 80, Ejemplo 10, Fig. 11) y además contempla la producción de anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos (Pág. 56, líneas 10 a 19).

Finalmente, aduce que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud "...reconoce exclusivamente los péptidos poli-GA DPR con afinidades de unión en el rango de bajo a sub-nanomolar...", "...reconoce las formas monoméricas y agregadas de los péptidos poli-GA DPR...", "...se une y precipita los péptidos de la proteína DPR en solución..." y "...es altamente específico para su antígeno, tanto in vitro como en muestras de tejido humano...", por lo que concluye que "...ni D1 ni D2, solos o en combinación, afectan la presente solicitud, tal y como ha sido modificada en su capítulo reivindicatorio". Con base



Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

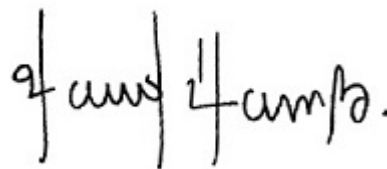
Ref. Expediente N° NC2017/0002804

en los anteriores argumentos, esta Oficina desea informar al solicitante que se realizó una nueva búsqueda en el estado de la técnica encontrando que los documentos D1 y D3 afectan la patentabilidad de la materia reclamada.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0002804		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/072516		30 de septiembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30/09/2014				X					
Solicitante									
Neurimmune Holding AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 21
Palabras clave utilizadas	Poli-GA, DPR, C9ORF72, dipeptide repeat, poli-GA antibod*, poli-GA immunoglob*, poli-glycine -alanine and antibod*, FTLN, ALS, ataxia
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/18, G01N 33/53, A61K 39/395

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) JPO	Mann et al.	14/10/2013	-	-	A
ISA (EPO) JPO	Zu. et al.	18/11/2013	-	-	A
ISA (EPO) JPO STN	US 2014/206102	24/07/2014	-	-	A
ISA (EPO) JPO STN Patbase	WO 2014/114303	31/07/2014	-	-	A
ISA (EPO)	Mori et al.	07/02/2013	-	-	A
ISA (EPO) STN	Mackenzie et al.	06/10/2013	1-21	Pág. 860, Col. Der., Sección <i>Generation of monoclonal anti-GA antibody</i> , Pág. 862, Sección <i>Characterization of novel anti-GA monoclonal antibodies</i> , Fig. 1a-b, Fig. 1c-d, Pág. 862, Col. Der., Párrs. 2 y 5, Pág. 863, Pág. 875, Col. Izq. líneas 8 a 13, Col. Der., líneas 1 a 8, Fig. 2, Pág. 961, Col. Izq. líneas 1 a 5	Y
ISA (EPO)	Steinitz	01/01/2009	-	-	A
	Mizielinska et al.	07/08/2014	-	-	A
PatBase STN	WO 2014/114660	31/07/2014	1-21	Pág. 10, líneas 8 a 25, Pág. 56, líneas 10 a 19, Pág. 62, líneas 28 a 32, Pág. 63, líneas 6 a 10, Pág. 80,	Y

Oficio N° 10369 de 20 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

				Ejemplo 10, Pág. 87, Reiv. 10, Fig. 11, Fig. 12	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	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://xxxxxxx.	Mann, D. M. A., Rollinson, S., Robinson, A., Bennion Callister, J., Thompson, J. C., Snowden, J. S., Gendron, T., Petrucelli, L., Masuda-Suzukake, M. , Hasegawa, M., Davidson, Y., Pickering-Brown, S. (2013). Dipeptide repeat proteins are present in the p62 positive inclusions in patients with frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. <i>Acta Neuropathologica Communications</i> . 1(68), 1-13.	
				Zu, T., Liu, Y., Bañez-Coronela, M., Reid, T., Pletnikova, O., Lewis, J., Miller, T. M., Harms, M. B., Falchook, A. E., Subramony, S. H., Ostrow, L. W., Rothstein, J. D., Troncoso, J. C., Ranum, L. P. W. (2013). RAN proteins and RNA foci from antisense transcripts in C9ORF72 ALS and frontotemporal dementia. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 110(51), E4968-E4977.	
				Mori, K., Weng, S., Arzberger, T., May, S., Rentzsch, K., Kremmer, E., Schmid, B., Kretzschmar, H. A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., Haass, C., Edbauer, D. (2013). The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTL/ALS. <i>Science</i> . 339(6125), 1335-1338.	
				Mackenzie, I. R., Arzberger, T., Kremmer, E., Troost, D., Lorenzl, S., Mori, K., Weng, S., Haass, C., Kretzschmar, H. A., Edbauer, D., Neumann, M. (2013). Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations. <i>Acta Neuropathol</i> . 126(6), Pág: 859-879.	
				Steinitz, M. (2009). Three decades of human monoclonal antibodies: Past, present and future developments. <i>Human Antibodies</i> . 18(1-2), Pág: 1-10.	
				Mizielinska, S. , Grönke, S., Niccoli, T., Ridler, C. E. , Clayton, E. L., Devoy, A., Moens, T., Norona, F. E., Woollacott, I. O. C., Pietrzyk, J., Cleverley, K., Nicoll, A. J., Pickering-Brown, S., Dols, J., Cabecinha, M., Hendrich, O., Fratta, P., Fisher, E. M. C., Partridge, L., Isaacs, A. M. (2014). C9orf72 repeat expansions cause neurodegeneration in Drosophila through arginine-rich proteins. <i>Science</i> . 345(6201), 1192-1194.	
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 12/09/2019					
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA					