

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Carrera 53 No. 103 B 42 Oficinas 602/605

Código Postal 111111

Tel: (571) 2108005 - 4263176

E-mail: mail@rubiolawyers.com

Bogotá, D.C. -Colombia

Doctora

María José LAMUS BECERRA

Directora Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF:	Expediente No.:	NC2017/0002804
	Patente de Invención:	“ANTICUERPO ANTI-REPETICIONES DE DIPEPTIDO (DPR) DERIVADO DE HUMANO”
	Solicitud Internacional:	PCT/EP2015/072516
	Solicitante:	NEURIMMUNE HOLDING AG

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No. 10369 DE 20 DE SEPTIEMBRE DE 2019 CON VENCIMIENTO PARA RESPUESTA EL 31 DE ENERO DE 2020

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **NEURIMMUNE HOLDING AG**, domiciliada en Wagistrasse 13, 8952 Schlieren, Zurich, Suiza; conforme al poder que para todos los efectos relacionados con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No. 10369 de 20 de septiembre de 2019, notificado el 23 de septiembre de 2019 y cuyo vencimiento para presentar respuesta es el 31 de enero de 2020, me permito:

Manifestar:

I.- En el informe oficial relativo a la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. De la solicitud de patente.

1.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es claro porque reclama dos reivindicaciones numeradas como “11” que se refieren a objetos diferentes”. 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. Se sugiere caracterizar la secuencia heteróloga a la que se refiere.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ni concisas porque reivindican 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.
- Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras ni concisas porque reivindican 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.
- 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.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Solicitud No.: NC2017/002804
Respuesta Acción Oficial Art 45
Enero 29, 2020
Pagina 2 de 11

- Las reivindicaciones 11, 14 y 15 no son claras ni concisas porque reivindican en más de una reivindicación independiente un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de cadena pesada que compre 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 compre los CDRs definidos en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de la SEQ ID NO: 10.
- Las reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16 a 18 carecen de sustento porque reivindican una secuencia que es *“al menos el 95% idéntica”* o *“al menos un 99% idéntica”* a la SEQ ID NO: 8.

2. 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 D1 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 D3 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).

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

3.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación.

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.

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

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

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Solicitud No.: NC2017/002804
Respuesta Acción Oficial Art 45
Enero 29, 2020
Pagina 3 de 11

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

Con base 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.

II.- **En contestación a las objeciones anteriores, manifestamos lo siguiente:**

Con el objeto de dar respuesta al requerimiento emitido por esa entidad, como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Anida, nos permitimos manifestar y adjuntar:

1. **De la solicitud de patente**

- **Reivindicaciones** (Art 30 D486, Art 22 PCT)

Con el objeto de superar algunas de las objeciones contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se adjunta a la presente respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (reivindicaciones **1-21**), todas sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada, lo que es permitido según el Artículo 34 de la Decisión 486, en las cuales:

a. Reivindicación 11

Entendemos que la objeción que existen dos reivindicaciones numeradas como reivindicación "11" (una dirigida a: "El vector de expresión de la reivindicación 8 o 9 ..." y otra referida a: "Un vector de expresión que comprende...") se debió a un error tipográfico involuntario del Solicitante. Para superarlo, el Solicitante reenumera correctamente las reivindicaciones en el capítulo reivindicatorio que se adjunta, y la reivindicación anterior 11 que enuncia "Un vector de expresión que comprende: ...", se numera consecutivamente como corresponde con el número 14, y las restantes reivindicaciones que le siguen también se reenumeran en correspondencia con este cambio.

b. Reivindicación 1

La reivindicación 1 es objetada por presuntamente carecer de claridad. En particular, el Examinador alega que la secuencia heteróloga mencionada en la reivindicación 1 no está definida en la reivindicación y comprende múltiples posibilidades de secuencia que exceden lo que se revela en la solicitud. El Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción. Sin embargo, sin reconocer la validez de la misma, y únicamente para acelerar el trámite, la reivindicación 1 se ha modificado para detallar que la secuencia heteróloga es una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, una región constante de cadena ligera de inmunoglobulina o un péptido señal de considera que se ha superado esta objeción, con la presente modificación.

c. Reivindicaciones 2 y 3

Las reivindicaciones 2 y 3 son objetadas por falta de claridad y concisión porque se reivindica, en más de una reivindicación independiente, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de la cadena pesada que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 32-36, 51-67 y 100-113 de la SEQ ID NO: 8. Sin aceptar la validez de dicha objeción y únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, la reivindicación 3 del nuevo pliego se modifica para hacerla dependiente de la reivindicación 2.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804
Respuesta Acción Oficial Art 45
Enero 29, 2020
Página 4 de 11

Las reivindicaciones 2 y 3 también son objetadas porque presuntamente carecen de claridad y concisión porque mencionan la expresión "comprende" en múltiples ocasiones, lo que hace que sea difícil determinar el alcance de las reivindicaciones. El Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción. Sin embargo, y únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 2 y 3 se han enmendado superando las objeciones realizadas a las mismas.

El experto en la materia entenderá claramente el alcance de las reivindicaciones y el significado de "comprende" en las mismas. Dado que el experto en la materia entendería claramente el alcance de las reivindicaciones, es innecesario e indebidamente limitante enmendar las reivindicaciones para recitar en su lugar "Un vector de expresión que comprende un promotor unido operativamente a un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 8" como se sugiere en la Acción Oficial. Es decir, es injusto limitar el alcance de la reivindicación a un vector que comprenda exactamente la secuencia que aparece en la SEQ ID NO: 8 alegando una supuesta falta de claridad, por lo que el Solicitante discrepa de la misma y solicita que dicha objeción sea retirada.

d. Reivindicaciones 8 y 9

Las reivindicaciones 8 y 9 son objetada por falta de claridad y concisión porque reivindican en más de una reivindicación independiente un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de la SEQ ID NO: 10. Sin aceptar la validez de esta objeción, y únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, la reivindicación 9 se modifica para hacerla dependiente de la reivindicación 8.

Las reivindicaciones 8 y 9 también son objetadas porque presuntamente carecen de claridad y concisión porque mencionan "comprende" en múltiples ocasiones, lo que supuestamente hace que sea difícil determinar el alcance de las reivindicaciones. El Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción también. Sin embargo, sin reconocer la validez de la objeción y únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 8 y 9 también se han enmendado. Ahora, el solicitante considera que el experto en la materia comprenderá claramente el alcance de las reivindicaciones y el significado de "comprende" en las mismas. Dado que el experto en la materia comprendería claramente el alcance de las reivindicaciones, es innecesario e indebidamente limitante enmendar las reivindicaciones para recitar en su lugar "Un vector de expresión que comprende un promotor unido operativamente a un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena ligera de la SEQ. ID NO: 10" como se sugiere en la Acción Oficial.

En vista de lo anterior, se solicita respetuosamente que se retiren las objeciones para las reivindicaciones 8 y 9.

e. Reivindicación 10

En cuanto a esta objeción, se trata de un error tipográfico involuntario del Solicitante, ya que es evidente que esta reivindicación debería referirse a las reivindicaciones "8 o 9" y no a "68 o 9". Para superar la objeción, el error se rectifica correspondientemente.

f. Reivindicaciones 11, 14 y 15

Las reivindicaciones 11, 14 y 15 son objetadas por presuntamente falta de claridad y concisión porque reivindican, en más de una reivindicación independiente, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de la cadena

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 5 de 11

pesada que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 32-36, 51-67 y 100-113 de SEQ ID NO: 8 y un polinucleótido que codifica la región variable de la cadena ligera que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 10.

El Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción. La reivindicación 11 está dirigida al vector de expresión de la reivindicación 8 o 9, en donde la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es **al menos 99% idéntica** a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10. Las reivindicaciones 8 y 9 se refieren a un polinucleótido que codifica la región variable de la cadena ligera que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de la SEQ ID NO: 10. Por lo tanto, la reivindicación 11 no se refiere a un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica la región variable de la cadena pesada que comprende las CDR definidas 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 la cadena ligera que comprende las CDR definidas en las posiciones de aminoácidos 25-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID NO: 1. El Solicitante supone que la inclusión de la reivindicación 11 en esta objeción fue un error.

Con respecto a las reivindicaciones 14 y 15, aunque el Solicitante discrepa respetuosamente de la objeción y sin reconocer su validez, únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, la reivindicación 15 se ha modificado para hacerla dependiente de la reivindicación 14.

Las reivindicaciones 11, 14 y 15 también son objetadas porque presuntamente carecen de claridad y concisión porque mencionan la expresión "comprende" en múltiples ocasiones, lo que supuestamente hace que sea difícil determinar el alcance de las reivindicaciones.

Primero, la reivindicación 11 se dirige al vector de expresión de la reivindicación 8 o 9, en donde VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10. Por lo tanto, la reivindicación 11 ni siquiera usa el término "comprende" más de una vez. El Solicitante supone que la objeción sobre esta reivindicación fue un error.

Segundo, aunque el Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción, las reivindicaciones 14 y 15 se han enmendado. El experto en la materia comprenderá claramente el alcance de las reivindicaciones y el significado de "comprende" en las mismas. Dado que el experto en la materia entendería claramente el alcance de las reivindicaciones, es innecesario e indebidamente limitante enmendar las reivindicaciones para recitar en su lugar "Un vector de expresión que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 8 y una secuencia que codifica la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 10 en una sola reivindicación" como se sugiere en la Acción Oficial.

En vista de lo anterior, las objeciones para las reivindicaciones 11, 14 y 15 deben considerarse superadas.

g. Reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16 a 18

Las reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16 a 18 son objetadas porque supuestamente carecen de sustento, porque, en opinión del Examinador, no hay evidencia de las modificaciones incluidas en las SEQ ID NO: 8 y 10 que justifiquen la reivindicación de secuencias con los porcentajes de identidad o la delección de cualquier aminoácido recitado en estas secuencias. El Solicitante discrepa respetuosamente de esta objeción. El soporte para las reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16 a 18 se puede encontrar, por ejemplo, en la página 13, líneas 24-30; página 18, líneas 8-16; página 31, líneas 8-28; página 81, líneas 19-33; página 77, línea 32 a página 78, línea 1; página 80, líneas 20-

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 6 de 11

22; página 87, líneas 1-5; página 88, líneas 26-29; y página 90, línea 32 a página 91, línea 2, de la solicitud internacional como originalmente se presentó.

En la página 62, líneas 11-12, página 65, líneas 23-27 y página 66, líneas 15-19, se hace referencia a la Figura 1B donde se representan las secuencias VH y VL del anticuerpo NI 308.15O7 (que comprende una VH que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 8 y una VL que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10 (ver secuencias de SEQ ID NO: 7-10 en el listado de secuencias). El soporte para la combinación de las SEQ ID NOs: 8 y 10 también se encuentra en la Tabla II en la página 82, donde las SEQ ID NOs: 7 y 9, es decir, las secuencias de nucleótidos correspondientes de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 8 y 10, se muestran.

La memoria descriptiva describe claramente que la presente invención abarca anticuerpos que tienen una VH/VL que es al menos 95% idéntica a las SEQ ID NO: 8, 10 u 8 y 10. Por ejemplo, en la página 31, las líneas 8-28 describen que:

"[i] se incluyen como polipéptidos de la presente invención fragmentos, derivados, análogos o variantes de los polipéptidos anteriores, así como variantes sintéticas o biológicas y cualquier combinación de estas. Los términos "fragmento, variante", "derivado" y "análogo" incluyen péptidos y polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos suficientemente similar a la secuencia de aminoácidos del péptido natural. El término "suficientemente similar" significa una primera secuencia de aminoácidos que contiene un número suficiente o mínimo de residuos de aminoácidos idénticos o equivalentes en relación con una segunda secuencia de aminoácidos, de modo que la primera y segunda secuencias de aminoácidos tengan un dominio estructural común y/o actividad funcional común. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos que comprenden un dominio estructural común que es al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, al menos aproximadamente el 99%, o al menos aproximadamente el 100%, idénticos se definen aquí como suficientemente similares. Preferiblemente, las variantes serán suficientemente similares a la secuencia de aminoácidos de los péptidos preferidos de la presente invención, en particular a la proteína C9ORF72 alterada, como las proteínas C9ORF72-DPR patológicas, así como las proteínas DPR solas, variantes, derivados o análogos de cualquiera de ellos." (Resalto y subrayo)

Además, en la página 31, líneas 25-27 se revela que:

"[v]ariantes incluyen péptidos que difieren en la secuencia de aminoácidos del péptido nativo y wt, respectivamente, por medio de una o más deleciones de aminoácidos, adiciones y/o sustituciones" (énfasis agregado).

En la página 32, líneas 1-3, se revela que:

"[v]ariantes de anticuerpos y polipéptidos de anticuerpos de la presente invención incluyen fragmentos como se describe anteriormente, y también polipéptidos con secuencias de aminoácidos alteradas debido a

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 7 de 11

*sustituciones, **deleciones** o inserciones de aminoácidos". (Énfasis agregado).*

De nuevo, estos apartes generalmente se refieren a anticuerpos descritos en la presente solicitud que indican que pueden combinarse con los otros pasajes que describen las secuencias de aminoácidos de las SEC ID NOs: 8 y 10 citadas anteriormente.

Las páginas 77, línea 32 a página 78, línea 1 describen específicamente que la presente invención también proporciona anticuerpos que comprenden "variantes" (como se definió anteriormente) de moléculas de anticuerpos, por ejemplo, las regiones VH y/o VL (tales como las SEQ ID NOs: 8 y 10).

Estos pasajes se refieren a los anticuerpos descritos en la presente solicitud, lo que indica que pueden combinarse con los otros pasajes que describen, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos de las SEC ID NOs: 8 o 10 citadas anteriormente.

Además, la descripción describe polinucleótidos que codifican al menos una región variable del anticuerpo de la invención y vectores que comprenden dichos polinucleótidos. Ver, por ejemplo, la página 13, líneas 24-30; página 18, líneas 8-16; página 80, líneas 20-22; página 87, líneas 1-5; página 88, líneas 26-29; y página 90, línea 32 a página 91, línea 2.

En consecuencia, la materia de las reivindicaciones anteriores 4, 5, 10, 11 y 16-18 puede derivarse directamente de la solicitud presentada. Por lo tanto, la objeción de las reivindicaciones 4, 5, 10, 11 y 16-18 debe ser retirada.

2. Determinación del estado de la técnica

Examen de Patentabilidad

Nivel Inventivo

El Examinador considera que los documentos D1 (WO 2014/114660) y D3 (Mackenzie, et al., Acta Neuropathol.) afectan la patentabilidad de la presente solicitud. El Solicitante discrepa respetuosamente de este fundamento. Sin embargo, sin reconocer la validez de esta objeción y únicamente para acelerar el trámite de la solicitud, las reivindicaciones se han modificado en el capítulo reivindicatorio que se adjunta.

La materia reivindicada es novedosa e inventiva con respecto a D1 o D3. La combinación específica de secuencias de las CDRs en las reivindicaciones, y las propiedades ventajosas que resultan de ellas, no se describen ni sugieren en D1 o D3. Tampoco se puede considerar rutinaria la selección de los anticuerpos con la combinación específica de secuencias de CDRs porque estos anticuerpos tienen propiedades beneficiosas que no eran previsibles a partir de la divulgación de la técnica anterior citada. Debido a que los anticuerpos son novedosos e inventivos frente a D1 y D3, los vectores de expresión relacionados, las células huésped o los métodos para fabricar los anticuerpos también son novedosos e inventivos frente a D1 y D3.

Como se indica en la presente solicitud, faltan tratamientos para enfermedades y/o trastornos asociados con una expansión de las DPR, tales como medicamentos que retrasen la progresión de la enfermedad, ver, por ejemplo, página 2, líneas 30-31 de la solicitud. Esta necesidad es superada por la presente invención, que proporciona anticuerpos que son útiles en el tratamiento, así como en el diagnóstico de enfermedades y afecciones inducidas por agregados C9orf72-DPR-, ver página 1, líneas 10-15, página 3, líneas 6-11, página 6, líneas 24-34, página 55, líneas 5-7 y reivindicaciones originales 39, 43, 44 y 45 de la solicitud presentada. Sorprendentemente, los anticuerpos de la presente

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 8 de 11

invención reconocen específicamente C9orf72-DPR alterados patológicamente pero no C9orf72 en forma fisiológica, *ver, por ejemplo*, página 55, líneas 1-5 y líneas 14-18.

El anticuerpo de la invención reivindicada, y los vectores de expresión relacionados, las células huéspedes y los métodos para fabricar el anticuerpo, se definen por sus secuencias específicas de CDRs de VH y VL (es decir, las posiciones de aminoácidos 32-36, posiciones 51-67 y posiciones 100 -113 de la SEQ ID NO: 8 y las posiciones de aminoácidos 25-35, posiciones 51-57 y posiciones 90-98 de la SEQ ID NO: 10, respectivamente). Los anticuerpos reivindicados se derivan de autoanticuerpos humanos expresados por donantes humanos sanos que no presentan síntomas de afecciones neurológicas y neurodegenerativas, *ver, por ejemplo*, como se describe en las páginas 3, líneas 17-23, página 28, líneas 11-20, página 117, líneas 24-27, y este aspecto se refleja en las reivindicaciones, es decir, por las CDRs en las reivindicaciones 1, 2, 8 y 14.

Como se expone en la presente solicitud (*ver, por ejemplo*, página 7, líneas 1-13, página 28, línea 21 a página 29, línea 7), los anticuerpos que contienen las CDRs especificados en las reivindicaciones 1, 2, 8 y 14 derivadas de autoanticuerpos humanos tienen ventajas particulares. Por ejemplo, la página 28, líneas 22-38 dice:

"Una ventaja particular del enfoque terapéutico de la presente invención radica en el hecho de que los anticuerpos de la presente invención **se derivan de células B o células de memoria B de sujetos humanos sanos sin signos de una enfermedad que muestre la aparición de, o esté relacionada con las proteínas DPR y sus formas agregadas** y, por lo tanto, son **capaces de prevenir** una enfermedad clínicamente manifiesta relacionada con agregados de proteínas DPR como C9ORF72-DPR, o de disminuir el riesgo de aparición de la enfermedad clínicamente manifiesta, o de **retrasar el inicio o la progresión** de la enfermedad clínicamente manifiesta". (Resalto y subrayo)

Asimismo, la probabilidad de efectos secundarios disminuye mientras que la probabilidad de éxito clínico aumenta significativamente, *ver, por ejemplo*, página 29, líneas 5-7 de la solicitud. Además, dado su origen en sujetos humanos sanos, tales anticuerpos tienen una alta probabilidad de un excelente perfil de seguridad y falta de inmunogenicidad, *ver, por ejemplo*, página 7, líneas 1-13, página 130, líneas 24-29.

Además, los anticuerpos de la presente solicitud de invención muestran una alta afinidad, no reconocen sustancialmente las proteínas amiloidogénicas no relacionadas y son capaces de unirse a agregados de DPR patológicos en tejido cerebral humano C9orf72-FTLD, *ver, por ejemplo*, página 6, líneas 31-34 y los ejemplos de la presente solicitud. Los anticuerpos de la presente invención tienen, por lo tanto, propiedades de unión que los hacen particularmente útiles no solo para fines de diagnóstico sino también terapéuticos, como se explica, *por ejemplo*, en la página 6, líneas 24-34, página 7, líneas 1-13, página 15, líneas 6-15 o página 25, línea 25 a página 26, línea 6 y página 55, líneas 5-9. Ninguna de estas propiedades es derivable de la técnica anterior.

Como se muestra en la presente solicitud, la combinación de las secuencias de CDRs humanas específicas (como en el anticuerpo NI 308.15O7) conduce a propiedades beneficiosas. Por ejemplo, el anticuerpo NI-308.15O7 se **une exclusivamente a la proteína poli-(GA)₁₅ DPR** pero no a otras proteínas dipeptídicas, como poli-(GP)₁₅, poli-(GR)₁₅, poli-(GA)₁₅, poli-(PR)₁₅ o poli-(PA)₁₅, **con altas afinidades de unión** (en el rango subnanomolar o bajo nanomolar), *ver, por ejemplo*, página 58, líneas 27-29 y ejemplo 3 en la página 117, líneas 11-13 y Figuras 2A, 2B y Figura 5A. De los anticuerpos probados que reconocieron exclusivamente (GA)₁₅, el anticuerpo NI-308.15O7 tuvo la **EC₅₀ más baja** (0,48 nM), véanse, *por ejemplo*, las Figuras 2A y 2B. El anticuerpo NI-308.15O7 también exhibió una alta especificidad de unión a péptidos DPR con reactividad cruzada ausente o mínima a **proteínas amiloidogénicas no relacionadas**, *ver, por ejemplo*, página 27, líneas 30-34, ejemplo 5 en la página 119, líneas 10-14 y Figura 4A.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 9 de 11

Además, el anticuerpo NI-308.15O7 reconoce con afinidades de unión comparables preparaciones monoméricas, así como de agregados poli-(GA)₂₀ DPR y, por lo tanto, es un candidato para atacar proteínas GA DPR patológicas en una conformación soluble e insoluble, véase, por ejemplo, ejemplo 10 en la página 126, líneas 18-22. Los anticuerpos que comprenden la combinación específica de CDR humanas de la reivindicación 1, como el anticuerpo NI-308.15O7, también son capaces de unirse a agregados patológicos de DPR en tejidos cerebelosos post mortem derivados de pacientes humanos C9orf72-FTLD, ver, por ejemplo, página 61, líneas 6-15 y ejemplo 12 en la página 127, líneas 7-9, líneas 28-31 y página 128, líneas 1-4, Figuras 14A y 14B.

Los datos experimentales presentados aquí confirman la utilidad terapéutica de los anticuerpos reivindicados. Específicamente, los datos en el **Anexo C** demuestran que el tratamiento con un anticuerpo que comprende la combinación específica de secuencias CDRs de la reivindicación 1 son capaces de:

- reducir eficientemente los niveles de poli (GA) y la agregación de poli(GA) en experimentos de líneas celulares *in vitro*; y
- prolongan significativamente la supervivencia de los ratones tratados *in vivo* en comparación con el placebo.

Como se describe en el **Anexo C (Exhibit C)**, el tratamiento con el Anticuerpo A (que comprende las CDRs específicas 1, 2 y 3 de VH comprendidas en la SEQ ID NO: 8 (es decir, las posiciones 32-36, 51-67 y 100-113, respectivamente) y las CDRs 1, 2 y 3 de VL comprendidos en la SEQ ID NO: 10 (es decir, las posiciones 25-35, 51-57 y 90-98, respectivamente) redujeron los niveles de poli(GA) de una manera dependiente de la dosis en neuronas motoras derivadas de iPSC C9orf72 *in vitro* (ver ítem II del **Anexo C**). El anticuerpo A también redujo los agregados de poli(GA) en las líneas celulares de glioblastoma humano T98G (ver ítem III del **Anexo C**). Además, el tratamiento con el Anticuerpo B (un análogo quimérico de ratón del Anticuerpo A que contiene las CDRs específicas del Anticuerpo A y las regiones constantes de IgG2a de ratón) mejoró significativamente la supervivencia C9ORF72-500R humano en ratones BAC Tg *in vivo* (ver ítem IV del **Anexo C**).

En general, los datos en el **Anexo C** demuestran que los anticuerpos de la presente invención que tienen la combinación específica de las CDRs humanas reivindicadas tienen un efecto notable *in vitro* e *in vivo*, respaldando además que los anticuerpos reivindicados son particularmente adecuados para fines terapéuticos, tales como la prevención y el tratamiento de las enfermedades asociadas con una repetición poli (GA).

En contraste, los anticuerpos descritos en D1 y D3 no mostraron tener estas propiedades beneficiosas.

Los anticuerpos murinos monoclonales contra poli-GA descritos en D3 se generaron con el objetivo de caracterizar la distribución neuroanatómica y la asociación clínico-patológica de la patología DPR en casos con la mutación C9orf72, véase, por ejemplo, el tercer párrafo de la columna derecha en la página 860. D3 describe los anticuerpos monoclonales murinos anti- repeticiones poli-GA 5E9 y 5F2, véase, por ejemplo, el primer y segundo párrafo de la columna izquierda en la página 861. Los anticuerpos 5E9 y 5F2 se generaron específicamente con fines analíticos para demostrar la patología DPR, por ejemplo, por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, véase, por ejemplo, el segundo, tercer y penúltimo párrafo de la columna derecha en la página 861.

Los autores de D3 concluyen que los anticuerpos monoclonales 5E9 y 5F2 tienen una alta sensibilidad y especificidad para detectar la patología DPR poly-GA asociada a la mutación C9orf72, véase el segundo párrafo de la columna derecha en la página 862 de D3. En consecuencia, D3 concluye que los anticuerpos DPR, como 5E9 y 5F1, serán herramientas poderosas en el diagnóstico de rutina de enfermedades neurodegenerativas, en la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Página 10 de 11

evaluación de modelos celulares y animales emergentes de C90RF72 para dilucidar los mecanismos complejos de la mutación C90RF72 y los posibles vínculos entre proteínas DPR, toxicidad por ARN, haploinsuficiencia de C90RF72 y acumulación de TDP-43 y posiblemente en el desarrollo de pruebas de diagnóstico *in vivo*, véase el último párrafo de la columna derecha en la página 877.

Por lo tanto, D3 describe exclusivamente el uso de los anticuerpos generados para fines de detección diagnóstica. D3 no dice nada sobre el uso potencial de los anticuerpos en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades asociadas con una proteína DPR como lo sugiere la presente solicitud. Los autores de D3 ni siquiera consideran esa posibilidad.

En consecuencia, los anticuerpos anti-DPR derivados de humanos que tienen las secuencias CDR específicas reivindicadas descritas en la presente solicitud, que se han desarrollado cuidadosamente para que sean adecuadas para fines terapéuticos (ver página 55, líneas 5-9), son novedosos e inventivos sobre la divulgación de D3. Por la misma razón, los vectores de expresión relacionados, las células huéspedes y los métodos para fabricar los anticuerpos son novedosos e inventivos sobre D3 también.

La materia reivindicada también es novedosa y no es obvia con respecto a D1.

D1 divulga que los anticuerpos anti (GA)₁₅ de conejo se generaron para detectar directamente la expresión de las repeticiones de las proteínas postuladas, es decir, para fines analíticos, véase el ejemplo 1 en la página 74 de D1. Los anticuerpos poli-GA generados se usaron en los experimentos descritos en los ejemplos 2-8 para detectar las proteínas respectivas. No se describen datos sobre la especificidad de unión hacia proteínas amiloidogénicas no relacionadas y la unión a agregados DPR patológicos en tejido cerebral humano C9orf72-FTLD de los anticuerpos de D1. Por lo tanto, en contraste con los anticuerpos de la presente solicitud de invención, una persona experta no consideraría estos anticuerpos adecuados para uso terapéutico. No se proporciona información de secuencia sobre los anticuerpos terapéuticos anti (GA) en todo el documento D1.

D1 describe adicionalmente anticuerpos monoclonales de ratón anti-repetición poli-GA 5E9 y 5F2 (lo mismo que se describe en D3, véase más arriba), véase el ejemplo 10, página 80, líneas 3-4. No se proporciona información sobre las propiedades funcionales de estos anticuerpos, como las afinidades de unión, en D1 (la sección respectiva parece haber sido omitida de D1, ver página 80, línea 22-23). Sin embargo, como derivable de D3 (ver arriba), los anticuerpos 5E9 y 5F2 se han desarrollado con fines analíticos.

En general, D1 concluye que los anticuerpos específicos para DPR serán una herramienta valiosa para dilucidar aún más el papel de abundantes inclusiones negativas de TDP-43 en diferentes regiones del cerebro, consulte la página 81, líneas 4-6 de D1. Por lo tanto, también D1 se centra en el uso de los anticuerpos con fines analíticos.

Como se explicó previamente, los anticuerpos de la presente solicitud definidos por sus CDRs humanas, en contraste, se diseñaron específicamente para ser adecuados para fines de diagnóstico y también terapéuticos. En consecuencia, contienen una serie de ventajas que no se les atribuyen a los anticuerpos de la técnica anterior.

Por lo tanto, los anticuerpos reivindicados no son simplemente alternativas rutinarias de los divulgados, sino que tienen propiedades ventajosas que los hacen particularmente adecuados para uso terapéutico. Por consiguiente, se debe reconocer la novedad y el paso inventivo de los anticuerpos reivindicados actualmente. Por la misma razón, también se debe reconocer la novedad y la altura inventiva de los vectores de expresión relacionados, las células huéspedes y los métodos de obtención de los anticuerpos reivindicados en la presente solicitud.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Solicitud No.: NC2017/002804

Respuesta Acción Oficial Art 45

Enero 29, 2020

Pagina 11 de 11

En resumen, se ha demostrado que las actuales reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre D1 y D3.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente y el capítulo reivindicatorio tal y como ha sido modificado, consideramos que la presente solicitud define la materia que se desea proteger clara y concisamente, encontrándose las reivindicaciones debidamente sustentadas en la descripción original. Por tanto, la presente solicitud cumple con lo establecido en los Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

En consecuencia, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se realice el correspondiente estudio de las nuevas reivindicaciones como se han enmendado y si considera ese Despacho que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro informe técnico con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486.

3. Pago Examen de Patentabilidad

Dando cumplimiento a lo establecido en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 2 de febrero de 2016 mediante la cual se modificó el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1. del Capítulo Primero, del Título X de la Circular Única y con el propósito que sea estudiado el nuevo capítulo reivindicatorio aquí aportado, presentamos el pago por concepto de examen de patentabilidad a la presente solicitud, teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio que se anexa a la presente respetuosa respuesta, fue modificado para superar las objeciones realizadas como resultado del examen de patentabilidad.

III. Se anexa:

- (i) Nuevo pliego de reivindicaciones (1-21)
- (ii) Anexo C (Exhibit C) Versión Ingles junto con su respectiva traducción al español.
- (iii) Pago correspondiente al Examen de Patentabilidad.

IV. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez contestado los requerimientos y exigencias del Examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que aquí se presenta, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y -de ser el caso- se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura