

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **DENALI THERAPEUTICS INC..**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**DÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA**"-Clase **C07K 16/28**.-Expediente de presentación No. **NC2020/0009827**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de mayo del 2022 y a mi solicitud de plazo realizada el día 16 de agosto de 2022.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7932** en relación con excepciones de patentabilidad, el título, la claridad del capítulo reivindicatorio, la descripción, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO**

En primer lugar, el examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia del Examinador, me permito señalar que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

"DÍMEROS DE POLIPÉPTIDOS FC MODIFICADOS PARA LA UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA"

Considerando que este nuevo título refleja claramente el objeto de la invención, esta objeción puede considerarse superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El Solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el presentado actualmente, con el fin de superar las objeciones del examinador. Las modificaciones realizadas se pueden resumir de la siguiente manera:

- Las **reivindicaciones 5, 11, 12 y 17** actualmente presentadas fueron eliminadas.
- Las **reivindicaciones 1, 2 y 21** fueron modificadas para indicar que el primer polipéptido comprende un dominio CH3 modificado e incluir la información estructural del mismo. El soporte de esta modificación puede encontrarse, por ejemplo, en las reivindicaciones 3, 5 y 11 actualmente presentadas.
- Las **reivindicaciones 2 y 21** se modificaron adicionalmente para eliminar la referencia de un sitio de unión a TfR, y para incluir el aminoácido y la posición de las modificaciones mencionadas en ellas. Esta modificación está soportada, por ejemplo, en el párrafo 31 de la descripción actualmente presentada.
- La **reivindicación 3** se modificó para eliminar el origen del polipéptido, el primer conjunto de posiciones para las sustituciones, y las características opcionales indicadas en ella.
- Se agregó la **nueva reivindicación 4**, dirigida al dímero polipeptídico de las reivindicaciones anteriores, con las características opcionales de la reivindicación 3 actualmente presentada.
- Las características opcionales de la actual **reivindicación 4** (ahora reivindicación 5) fueron eliminadas y añadidas en nuevas reivindicaciones dependientes (**nuevas reivindicaciones 6 y 7**).
- La **reivindicación 6** actualmente presentada (nueva reivindicación 8) fue modificada para incluir las modificaciones en las posiciones 380, 390, 391, 392 y 415 tal y como se enseña en los párrafos 125 y 129 de la descripción. Además, se eliminaron las características opcionales.
- En la actual **reivindicación 9** (nueva reivindicación 11) se eliminaron las referencias a los porcentajes de identidad, y se modificó la caracterización estructural para que coincidiera con las enseñanzas del párrafo 133 de la descripción.
- En la actual **reivindicación 16**, se eliminó la referencia a la reducción de la unión al FcyR. Además, las características estructurales opcionales se reescribieron como características esenciales.
- Se añadió la **nueva reivindicación 19**, dirigida al polipéptido de las reivindicaciones anteriores en el que el primer y/o el segundo polipéptido Fc

está fusionado a un Fab. Esta reivindicación tiene soporte en la actual reivindicación 17.

- En la **reivindicación 20** actualmente presentada, se eliminaron las referencias a la administración del dímero del polipéptido Fc y sus efectos.
- La **reivindicación 21** se modificó además para eliminar las características opcionales.
- Se añadió la **nueva reivindicación 22**, dirigida al dímero polipeptídico de la reivindicación 21 que tiene modificaciones en las posiciones 428 y/o 434 según la divulgación del párrafo 68 de la descripción.
- La actual **reivindicación 22** (ahora reivindicación 23) fue modificada para eliminar la referencia a los fragmentos del dímero polipeptídico.
- Se añadió la **nueva reivindicación 24**, dirigida a la proteína fusión del dímero polipeptídico Fc-Fab en la que la región variable del anticuerpo se une a la beta amiloide. Encuentra soporte en el Ejemplo 14 de la descripción.
- Se agregó la **nueva reivindicación 28**, dirigida a un ácido nucleico que codifica para el polipéptido dímero de las reivindicaciones 1 a 20 o la proteína de fusión de las reivindicaciones 21 a 26.
- A lo largo del capítulo reivindicatorio se eliminaron los términos "opcionalmente" y "al menos".
- El término "y/o" se eliminó de las actuales reivindicaciones 3 y 4, y en la actual reivindicación 19 (nueva reivindicación 18) se reemplazó por "y".

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **28 reivindicaciones**, que tienen pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y no amplían el alcance de la solicitud tal como fue presentada originalmente, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador realiza las siguientes objeciones:

- *Las reivindicaciones 1, 2 y 21 no son claras ni están soportadas en la descripción, ya que mencionan "un fragmento de dímero", que abarca cualquier parte de la molécula reivindicada, ya sea funcional o no, y porque caracterizan los dímeros del polipéptido Fc en términos de resultados a alcanzar, lo que puede abarcar cualquier otra alternativa estructural que no fue estudiada en la solicitud*

A este respecto, por favor note que las reivindicaciones 1, 2 y 21 fueron modificadas para incluir las características estructurales de las moléculas reclamadas al indicar sustituciones específicas del dominio CH3 de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Teniendo esto en cuenta, las moléculas reivindicadas están definidas tanto funcional como

estructuralmente, por lo que están correctamente definidas de acuerdo con las directrices de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Ahora, con respecto a la expresión *"un fragmento dimérico"*, me permito manifestar mi desacuerdo con la posición del examinador. Considerando que las reivindicaciones objetadas han sido modificadas para incluir las características estructurales relevantes del dominio CH3, la mención de un fragmento dimérico no abarca cualquier parte del polipéptido, sino sólo aquellas que tienen las características estructurales requeridas en sus dominios CH3 y las propiedades funcionales requeridas. En este sentido, la mención de los fragmentos diméricos no reduce la claridad de las reivindicaciones y no va más allá del alcance y las enseñanzas de la descripción.

Ahora, sobre las propiedades de unión a un receptor Fcγ, la no reducción de los reticulocitos *in vivo*, la reducción de la unión al FcγR cuando se une al TfR y el ser transportado activamente a través de la barrera hematoencefálica (BBB), me permito afirmar que esos no son resultados a alcanzar, como indica el examinador, sino características funcionales de los polipéptidos reivindicados que se producen por las modificaciones estructurales, y como tal no abarcan ninguna alternativa que no haya sido explorada en la solicitud. En este sentido, nótese que dichas propiedades fueron efectivamente logradas, como se muestra en los diferentes ejemplos de esta solicitud.

Por ejemplo, el ejemplo 8 muestra que el dímero polipeptídico reivindicado induce pSyk, que se activa al unirse al FcγR, demostrando así que las moléculas reivindicadas son capaces de unirse a dicho receptor; el ejemplo 4 divulga dímeros polipeptídicos Fc que fueron capaces de reducir la unión del FcγR cuando se unió al TfR; los ejemplos 3, 5 y 6 muestran que la introducción de mutaciones para reducir la unión al FcγR también conduce a una reducción de la pérdida de reticulocitos, en particular cuando el polipéptido tiene una configuración *cis*, y el ejemplo 14 muestra un ensayo en modelos animales en el que el polipéptido se administró por vía intraperitoneal, y posteriormente se encontró que provocaba actividad en el cerebro, demostrando así que las moléculas reivindicadas son capaces de cruzar la BHE. En este sentido, estas propiedades son características funcionales que se lograron al realizar las modificaciones estructurales a los polipéptidos y están debidamente divulgadas en la descripción, por lo que el alcance de estas reivindicaciones no abarca alternativas que no fueron exploradas.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, las reivindicaciones 1, 2 y 21 son claras y los polipéptidos reivindicados en ellas están debidamente definidos tanto funcional como estructuralmente y tienen completo soporte en la descripción y sus ejemplos, por lo que solicito que se retire la objeción a este respecto.

- *Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ni están soportadas en la descripción porque no proporcionan una secuencia de referencia para los polipéptidos Fc. Además, estas*

reivindicaciones no son claras ya que mencionan las modificaciones, pero no las definen con su posición y aminoácido resultante. En particular, la reivindicación 3 sí indica la posición de las modificaciones, pero no el aminoácido resultante. Por lo tanto, no es posible determinar la estructura de la molécula, por lo que las reivindicaciones consideran muchas alternativas de polipéptidos, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud.

En cuanto a esta objeción, por favor note que la reivindicación 2 fue modificada para incluir la posición y el aminoácido reemplazante de las modificaciones mencionadas del primer polipéptido Fc, así como las características estructurales del dominio CH3, por lo que su alcance está claramente definido y soportado en la descripción. Asimismo, la modificación de la reivindicación 2 proporciona una definición estructural adecuada, y como tal permite establecer la estructura de la molécula.

Ahora, sobre la reivindicación 3, por favor note que las reivindicaciones 1 y 2 ya han definido la estructura del dímero polipeptídico y han tipificado las sustituciones, y como la reivindicación 3 depende de ellas, también está debidamente definida estructuralmente y la sola mención de la posición de la sustitución es clara porque las reivindicaciones anteriores han indicado el aminoácido reemplazante. Por tanto, la reivindicación 3 indica una selección de sustituciones bien definidas de las reivindicaciones anteriores.

Además, se eliminó la característica de que el dímero polipeptídico "*comprende cinco, seis, siete, ocho o nueve sustituciones en un conjunto de posiciones (...) 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 y 421*", habiendo restringido su alcance al dímero polipeptídico con una a cuatro modificaciones en las posiciones 380, 391, 392 y 415.

A la luz de lo anterior, las reivindicaciones 2 y 3 son claras al referirse a los dímeros polipeptídicos que se exploraron en la solicitud y a las modificaciones de aminoácidos que comprenden, por lo que esta objeción ha sido superada.

- *Las reivindicaciones 3 a 6, 8 a 12, 16, 17, 19, 21 y 22 no son claras porque incluyen los términos "opcionalmente", "y/u", "al menos" o "y/o" que son no limitativos o imprecisos e impiden establecer el alcance de las estructuras contempladas.*

A este respecto, me permito señalar que el término "y/o", que se utiliza en las reivindicaciones 8, 10, 12, 16, 19, 22 y 23 del capítulo reivindicatorio modificado, no reduce su claridad. En este sentido, por favor note que, teniendo en cuenta el contexto en el que se utiliza esta expresión, la persona versada en la materia sería capaz de entender fácilmente las diferentes posibilidades que se contemplan en cada una de estas reivindicaciones, que van desde una única variación seleccionada de las indicadas hasta diversas combinaciones de las mismas. Además, el uso de "y/o" también favorece la concisión de las reivindicaciones, ya que, si no se utilizara, las reivindicaciones deberían

enumerar todas las posibles características y combinaciones de forma individual, haciéndolas redundantes y más difíciles de entender.

Además, tener que elegir entre "y" u "o" en sustitución de todas las apariciones de "y/o" también implicaría una restricción injusta del alcance de las reivindicaciones, ya que el solicitante tendría que elegir entre tener una sola característica a la vez o tenerlas todas, pero no cubriría todas las posibles combinaciones intermedias, perdiendo así la protección de algunos de sus desarrollos.

Teniendo en cuenta lo anterior, el término "y/o" es claro dentro del contexto en el que se utiliza y no debe ser eliminado.

Ahora, con respecto a las otras expresiones objetadas, el término "*opcionalmente*" y sus características relacionadas fueron eliminados, excepto en las reivindicaciones 3 y 4 donde las características opcionales fueron incluidas en nuevas reivindicaciones dependientes, y el término "*al menos*" fue eliminado e "y/o" fue eliminado o reemplazado por "y" en la reivindicación 19 (ahora reivindicación 18).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, solicito amablemente que se considere superada esta objeción.

- *Las reivindicaciones 9 y 12 no son claras ni están soportadas en la descripción, ya que definen el dímero del polipéptido Fc en términos de porcentajes de identidad con respecto a las secuencias de referencia, pero la solicitud no ha explorado todas las posibles variantes de los dominios CH3 dentro del alcance de la reivindicación.*

Por favor note que los porcentajes de identidad fueron eliminados de la reivindicación 9 (nueva reivindicación 11) y la actual reivindicación 12 fue eliminada, superando así esta objeción.

- *La reivindicación 19 no es clara ya que no incluye las secuencias del sitio de unión a Tfr y de los polipéptidos Fc en los que se realizan las modificaciones, por lo que no es posible determinar la estructura precisa de la molécula reivindicada.*

En relación con esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo con el examinador. En este sentido, me permito resaltar que esta reivindicación indica las posibles secuencias de referencia con el respectivo SEQ ID No. para cada polipéptido en cada una de las realizaciones que se divulgan en la misma. En este sentido, cabe destacar que las ocho realizaciones indicadas en la reivindicación 19 (ahora reivindicación 18) especifican las secuencias para el primer y el segundo polipéptido Fc de la siguiente manera:

- i. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:178, 190, 202, 214, 226, 238, 252, 286, 298 y 310; y en donde el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:397;
- ii. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:323, 330, 337, 344, 351, 358, 365, 372, 379 y 386; y/o en donde el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:397;
- iii. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:178, 190, 202, 214, 226, 238, 252, 286, 298 y 310; y en donde el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:407;
- iv. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:323, 330, 337, 344, 351, 358, 365, 372, 379 y 386; y en donde el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:407;
- v. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:184, 196, 208, 220, 232, 244, 280, 292, 304 y 316; y/o el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:391;
- vi. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:326, 333, 340, 347, 354, 361, 368, 375, 382 y 389; y/o en donde el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:391;
- vii. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:184, 196, 208, 220, 232, 244, 280, 292, 304 y 316, y/o el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:404;
- viii. el primer polipéptido Fc comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS:326, 333, 340, 347, 354, 361, 368, 375, 382 y 389; y el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de la SEQ ID NO:404.

Teniendo en cuenta lo anterior, el primer y el segundo polipéptido Fc están bien definidos en términos de secuencias de referencia donde se realizan las modificaciones. Además, la reivindicación 19 indica que el sitio de unión del TfR está comprendido en el primer polipéptido Fc, por lo que su secuencia está comprendida dentro de la secuencia del primer polipéptido y, como tal, no es necesario indicarla individualmente.

De este modo, la reivindicación 19 es clara y permite determinar la estructura de la molécula reivindicada, por lo que solicito que se retire esta objeción.

- *La reivindicación 21 no es clara ni está soportada en la descripción, ya que no incluye la secuencia de ninguno de los dos polipéptidos Fc, y porque las modificaciones mencionadas no están debidamente caracterizadas.*

En relación con esta objeción, por favor note que la reivindicación 21 fue modificada para indicar que el primer dominio Fc comprende un dominio CH3, con sus correspondientes características estructurales, y la naturaleza y posición de la una o más modificaciones de aminoácidos. En este sentido, la molécula reivindicada está debidamente

definida estructuralmente, y las modificaciones están bien tipificadas, por lo que aporta características suficientes para que la molécula se diferencie del estado de la técnica.

- *La reivindicación 22 no es clara, ya que se refiere a "fragmentos" de las cadenas variables, lo que abarca partes que no necesariamente no son funcionales.*

Por favor note que la expresión objetada fue eliminada de la actual reivindicación 22, por lo que esta objeción ha sido superada.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al definir la materia objeto reclamada, por lo que cumple plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

5. EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

El examinador indica que la reivindicación 20 no es patentable según el artículo 20 de la Decisión Andina 486 ya que, si bien reivindica un anticuerpo, hace referencia a la administración del dímero del polipéptido Fc por lo que se considera un método de tratamiento, los cuales están exceptuados de patentabilidad.

Al respecto, por favor note que la actual reivindicación 20 fue modificada para eliminar toda referencia a la administración del dímero polipeptídico o un control, dejando sus características estructurales y funcionales esenciales.

En consecuencia, el nuevo capítulo reivindicatorio abarca completamente materia susceptible de patentabilidad y, en consecuencia, cumple debidamente con los requisitos del artículo 20 literal d) de la Decisión Andina 486.

6. DESCRIPCIÓN

En cuanto a las enseñanzas de la descripción, el examinador considera que no son suficientes para soportar la invención, ya que no revela polipéptidos Fc que tengan alguna estructura, como se reivindica actualmente, por lo que el experto sería capaz de reproducir la invención reivindicada.

En este aspecto, por favor, note que las reivindicaciones fueron modificadas para introducir características estructurales que se divulgan en la descripción y se encuentran plenamente soportadas en ella. Además, la descripción de esta solicitud permite a la persona versada en la materia diseñar y fabricar una variedad de dímeros de polipéptidos Fc que se unen específicamente al TfR, son capaces de unirse al FcγR y no reducen sustancialmente los reticulocitos *in vivo*, que están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones.

En particular, los ejemplos 11 a 13 de la descripción revelan residuos clave para desarrollar polipéptidos Fc modificados que se unen específicamente a TfR, así como métodos utilizados para diseñar los dímeros de polipéptidos Fc que se unen a TfR. Además, los ejemplos 3 y 4 describen la introducción de mutaciones para reducir la unión del FcγR y se divulgan varios polipéptidos Fc modificados en la Tabla 2. Además, los ejemplos 5, 6, 9 y 10 describen procesos para evaluar la disminución de reticulocitos y la función efectora asociada a la diana.

En vista de lo anterior, las divulgaciones de la descripción, en combinación con los conocimientos del experto, proporcionan todas las herramientas y métodos necesarios para reproducir la invención reivindicada con todas sus características estructurales y funcionales. Por lo tanto, solicito que se retire esta objeción.

7. NOVEDAD

El examinador alega que las reivindicaciones 1 a 4 carecen de novedad dadas las enseñanzas de **D1** (US 2010/0093979) ya que, en su opinión, todas las características técnicas de las reivindicaciones mencionadas ya se habían divulgado en D1. Ante esta afirmación, me permito expresar mi desacuerdo.

En primer lugar, me permito llamar la atención del examinador sobre las reivindicaciones independientes 1 y 2 del capítulo reivindicatorio modificado, que ahora indican que el dímero reivindicado comprende un dominio CH3 modificado, en el que dicho dominio comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho posiciones seleccionadas entre las siguientes: la posición 384 es Leu, Tyr, Met, o Val; la posición 386 es Leu, Thr, His, o Pro; la posición 387 es Val, Pro, o un aminoácido ácido; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Val, Ser, o Ala; la posición 413 es Glu, Ala, Ser, Leu, Thr, o Pro; la posición 416 es Thr o un aminoácido ácido; y la posición 421 es Trp, Tyr, His o Phe, según la numeración EU; o comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once posiciones seleccionadas de entre las siguientes la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu o Val; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, según la numeración EU.

D1 no divulga un dímero de polipéptido Fc modificado que tenga las modificaciones indicadas anteriormente. Por ende, D1 no divulga la invención de las reivindicaciones 1 y 2 con todas y cada una de sus características técnicas por lo que son nuevas, cumpliendo así con los requisitos establecidos en el artículo 16 de la decisión 486 de 2000.

Dado que las actuales reivindicaciones 3 y 4 (correspondientes a las reivindicaciones 3 a 7 del capítulo reivindicatorio modificado) dependen de las reivindicaciones 1 o 2, estas también son novedosas al menos por las razones mencionadas.

8. NIVEL INVENTIVO

Por último, el examinador afirma que las reivindicaciones 5 a 17, 21, 22 y 24 no son inventivas a la luz de D1. A este respecto, el examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano, ya que supuestamente divulga un dímero Fc con una función efectora optimizada, en la que el dominio Fc tiene un sitio de unión funcional a muchos receptores, incluido el TfR, y cada región Fc comprende dominios CH3 y CH2. El solicitante discrepa respetuosamente.

Los presentes inventores han desarrollado polipéptidos Fc que han sido modificados para unirse al TfR. Estos polipéptidos Fc son capaces de ser transportados activamente al cerebro por transcitosis mediada por el receptor mediante la unión al TfR en la BHE. Al integrar la unión al TfR en el dominio CH3 de la región Fc de, por ejemplo, un anticuerpo, los dominios variables del anticuerpo quedan "libres" para la unión a una diana o dianas en el cerebro y pueden así desempeñar una función terapéutica. Los anticuerpos son capaces de unirse de forma bivalente o biespecífica, sin necesidad de enlazadores o secuencias anexas. Por lo tanto, se puede conservar la estructura estándar del anticuerpo, con la plena capacidad de unión de las regiones variables y la función adicional de atravesar la BHE.

Además de expresarse en las células endoteliales que forman la BHE, el TfR también se expresa en gran medida en los reticulocitos, que son glóbulos rojos inmaduros presentes tanto en la médula ósea como en la circulación. Se ha demostrado previamente que los anticuerpos TfR con plena función efectora agotan rápidamente los reticulocitos tanto en la sangre como en la médula ósea. Por lo tanto, el agotamiento de los reticulocitos es un problema de seguridad para los tratamientos con anticuerpos basados en TfR.

El agotamiento de los reticulocitos está mediado por la unión de los polipéptidos Fc a los receptores Fcγ (FcγR) de las células inmunitarias y la inducción de la actividad de la función efectora. Por lo tanto, esta toxicidad puede superarse realizando modificaciones en los polipéptidos Fc que reduzcan o eliminen la función efectora. Sin embargo, la eliminación completa de la función efectora en las terapias con anticuerpos dirigidos a TfR no es una solución adecuada, ya que la función efectora es importante en algunos contextos terapéuticos, como por ejemplo en algunos tratamientos para el cáncer o la enfermedad de Alzheimer. Así, cuando un dímero Fc que se une al TfR se fusiona con un Fab terapéutico, sería deseable que la función efectora se activara al unirse el Fab, pero no al unirse el TfR.

Los presentes inventores han identificado una solución destacable a este problema para proporcionar un medio para la administración de terapias con función efectora positiva en el cerebro que no causen la disminución de reticulocitos. Los presentes inventores han desarrollado dímeros de polipéptidos Fc modificados que se unen específicamente al TfR y retienen la actividad de la función efectora, pero no reducen sustancialmente los reticulocitos *in vivo*. En particular, los presentes inventores han desarrollado dímeros de polipéptidos Fc modificados, en los que uno de los polipéptidos Fc se une específicamente al TfR y comprende modificaciones de aminoácidos que reducen la unión al FcγR, y el otro polipéptido Fc no contiene un sitio de unión al TfR ni ninguna modificación que reduzca la unión al FcγR.

Los presentes inventores identificaron sorprendentemente que, dentro de un dímero Fc, la introducción de mutaciones para bloquear o reducir las funciones efectoras en la cadena del polipéptido Fc que tiene el sitio de unión al TfR, pero no en el segundo polipéptido Fc, reducía sustancialmente la actividad de la función efectora cuando el dímero Fc estaba unido al TfR, pero permitía la función efectora cuando estaba unido a otras dianas.

Así, los presentes inventores han desarrollado una tecnología de plataforma que permite la construcción de toda una nueva clase de terapias basadas en anticuerpos dirigidos al cerebro que son capaces de ser transportados a través de la BHE y evitar los problemas de disminución tóxica de reticulocitos asociados con las moléculas de unión a TfR del arte anterior.

D1 no divulga ni sugiere un dímero de polipéptido Fc modificado que se una específicamente al TfR, sea capaz de unirse a un FcγR y no reduzca sustancialmente los reticulocitos *in vivo*. En particular, D1 no revela ni sugiere un dímero de polipéptido Fc modificado en el que uno de los polipéptidos Fc comprende un sitio de unión a TfR y una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la unión a FcγR cuando se une a TfR, mientras que el otro polipéptido Fc no tiene ninguna modificación.

En cambio, D1 divulga polipéptidos que comprenden dos o más regiones Fc unidas de forma contigua, no un dímero de polipéptido Fc modificado como se reivindica actualmente. Como tal, D1 no divulga ni sugiere las características arquitectónicas de los dímeros de polipéptidos Fc reivindicados que permiten que dichos dímeros se unan específicamente a TfR mientras retienen la unión de FcγR sin agotar sustancialmente los reticulocitos. Tampoco se menciona el transporte a través de la BBB en D1 ni el riesgo de seguridad de las terapias con anticuerpos basados en TfR debido a la reducción de reticulocitos mediada por la unión del polipéptido Fc a FcγR en las células inmunitarias y la inducción de la actividad de la función efectora. De hecho, todo el enfoque de D1 se relaciona con la mejora de la función efectora mediada por células en el contexto de la

ingeniería de los polipéptidos Fc-Fc para unirse a FcγR, FcαRI, o ambos (véase, por ejemplo, el párrafo [0067] y los Ejemplos 1-3 de D1).

Partiendo de D1, no habría sido obvio que los polipéptidos Fc pudieran ser modificados para unirse a TfR y así permitir que las moléculas de anticuerpos fueran transportadas eficazmente a través de la BHE, para permitir la focalización de objetivos terapéuticos localizados en el cerebro. Tampoco habría sido obvio que, al tener el sitio de unión al TfR junto con las modificaciones para reducir la unión al FcγR en el mismo polipéptido Fc dentro del dímero, con el otro polipéptido Fc que no tiene ninguna modificación, podría eliminarse la función efectora cuando se une al TfR, evitando así el principal riesgo de seguridad de la depleción de reticulocitos que normalmente se observa para las terapias de anticuerpos que se unen al TfR.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y la presente objeción debe ser retirada.

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro, conciso y está soportado en las enseñanzas de la descripción. Asimismo, dichas reivindicaciones se refieren íntegramente a materia susceptible de ser patentada.

Además, el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso, inventivo y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, solicito que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

10. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **7932**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

11. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **206 a 214** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **28 reivindicaciones**.

12. Adicional a esto, me permito informar que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones realizadas y (ii) las reivindicaciones adicionales **25 a 28** se realizaron el día de hoy.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**