

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

Señores  
UNIVERSITÄT ZÜRICH

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “PROTEÍNAS INMUNODOMINANTES Y FRAGMENTOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/EP2019/067468

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 28 de junio de 2019.

**PRIORIDAD:** EP 18180326.3 28 de junio de 2018.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 31 de octubre de 2023 bajo el número NC2020/0016105, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

### 2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de identificar antígenos relevantes asociados con esclerosis múltiple y procedimientos para identificar dichos antígenos en el tratamiento, diagnóstico y/o prevención de esclerosis múltiple (MS).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína GDP L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos, caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, para el uso en el tratamiento, diagnóstico y/o prevención de esclerosis múltiple (MS).

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el N° NC2020/0016105 el 31 de octubre de 2023.

### 4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No se consideran invenciones:*

*(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o*

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

*aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"*

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1 a 8 y 11 no se consideran como una invención, toda vez que, se refieren a “un portador” que comprende al menos una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento, derivado o variante de empalme de la misma. En este punto se aclara al solicitante, que la evidencia técnica de la solicitud no incluye ninguna característica técnica esencial estructural que diferencie las proteínas o fragmentos de las mismas, de la materia de origen natural o aislada de la naturaleza. A manera de ejemplo se enseña la SEQ ID NO: 1 mencionada en la reivindicación independiente, la cual enseña 100% de identidad y cobertura con la secuencia humana, relacionada en el Genbank, bajo el número de acceso: NP001304712.1, tal como se evidencia en el alineamiento 1. Por lo anterior, el portador y las proteínas o fragmentos que contempla, pueden corresponder a materia de la naturaleza o aislada de la naturaleza, por lo tanto, no corresponde a una invención.

```
WO_2020_002674_1  - - - - -MGEPQGSMRILVTGGSGLVGKAIQKVVDGAGLPGEDWVFVSSKDADLTDTAQT 54
NP_001304712.1    MLRATDMGEPQGSMRILVTGGSGLVGKAIQKVVDGAGLPGEDWVFVSSKDADLTDTAQT 60
*****

WO_2020_002674_1  RALFEKVQPTHVIHLAAMVGGLFRNIKYNLDFWRKNVHMNDNLHSAFEVGARKVVSCLS 114
NP_001304712.1    RALFEKVQPTHVIHLAAMVGGLFRNIKYNLDFWRKNVHMNDNLHSAFEVGARKVVSCLS 120
*****

WO_2020_002674_1  TCIFPDKTTYPIDETMIHNGPPHNSNFGYSYAKRMIDVQNRAYFQQYGCTFTAVIPTNVF 174
NP_001304712.1    TCIFPDKTTYPIDETMIHNGPPHNSNFGYSYAKRMIDVQNRAYFQQYGCTFTAVIPTNVF 180
*****

WO_2020_002674_1  GPHDNFNIEDGHVLPGLIHKVHLAKSSGSALTVMGTGNPRRQFIYSLDLAQLFIWVLREY 234
NP_001304712.1    GPHDNFNIEDGHVLPGLIHKVHLAKSSGSALTVMGTGNPRRQFIYSLDLAQLFIWVLREY 240
*****

WO_2020_002674_1  NEVEPIILSVGEEDEVSIKEAAEAVVEAMDFHGEVTFDTTKSDGQFKKTASNSKLRTYLP 294
NP_001304712.1    NEVEPIILSVGEEDEVSIKEAAEAVVEAMDFHGEVTFDTTKSDGQFKKTASNSKLRTYLP 300
*****

WO_2020_002674_1  DFRFTPFKQAVKETCAWFTDNYEQARK 321
NP_001304712.1    DFRFTPFKQAVKETCAWFTDNYEQARK 327
*****
```

**Alineamiento 1.** Entre la SEQ ID NO: 1 de la proteína GDP-L-fucosa sintasa y la secuencia de origen natural de la proteína GDP-L-fucosa sintasa de *Homo sapiens* de la base de datos del NCBI, Genbank, número de acceso: NP001304712.1. Se evidencia un 100% de identidad y cobertura para la SEQ ID NO:1.

Por lo anterior, el alcance de la invención comprende materia que se encuentra en la naturaleza, lo que no se considera una invención.

## 5. De la solicitud de patente

### 5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016105 el 31 de octubre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “PÉPTIDOS INMUNODOMINANTES RELACIONADOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE”.

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

## 5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque son reivindicaciones de proceso que se plantean como reivindicaciones dependientes de una categoría de producto, lo que carece de fundamento. En consecuencia, se estudiarán como reivindicaciones independientes. Sin embargo, se sugiere replantearlas, definiéndolas como reivindicaciones independientes.

La reivindicación 9 no es clara porque reclama un método para fabricar el glóbulo rojo químicamente acoplado sin referirse a todas las características técnicas esenciales del método, concretamente no menciona la SEQ ID NO de la proteína que se pretende emplear y como agente de acoplamiento, además del EDC se evidencia que se emplea el péptido de biotina-PLP, de acuerdo con lo divulgado en la la Fig. 13 de la descripción. Se sugiere replantear la reivindicación e incluir la estructura de la proteína o péptido empleado y el agente de acoplamiento biotina-PLP.

La reivindicación 9 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque se refiere a una concentración de EDC final *"inferior a 15 mg/ml"* y tiempo de incubación de *"15 min"*, *"30 min"*, *"45 min"*, o *"120 min"*. Sin embargo, la descripción únicamente explora una concentración de EDC de 10mg/ml y un tiempo de incubación de 60 minutos. Se sugiere realizar una razonable restricción a la concentración de agente de acoplamiento y el tiempo de incubación requerida para la reproducción del método, de acuerdo con lo explorado.

La reivindicación 10 no es clara porque reclama un método *in vitro* para identificar un sujeto humano adecuado para inducción de tolerancia inmunitaria a autoantígeno en MS, sin mencionar todas las etapas o condiciones técnicas que definen el método y permiten su reproducción. Lo anterior considerando que, únicamente menciona una etapa técnica de *"medir la reactividad de las células T y/o anticuerpos, previamente obtenidos"*, sin definir la estructura del péptido, el índice y los parámetros del ensayo considerados para medir dicha reactividad y establecer una respuesta como positiva en la reactividad de las células T. Se sugiere replantear el método incluyendo la SEQ ID NO del péptido explorado y todas las etapas, condiciones y parámetros considerados para establecer la reactividad de las células T.

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque las expresiones *"fragmento"*, *"derivado"* y *"variante de empalme"* son imprecisas dado que, no permiten definir la estructura exacta a la que hacen referencia. Se sugiere eliminar las expresiones imprecisas y referirse de manera concreta a las SEQ ID NO exploradas.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de junio de 2018, 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   | Lutterotti A. et al.<br><i>Science Translational Medicine</i> | “Antigen-specific tolerization approaches in multiple sclerosis” | 05 de junio de 2013      |
| D2   | US20140018245                                                 | “Marker sequences for multiple sclerosis and use thereof”        | 16 de enero de 2014      |
| D3   | EP2205273                                                     | “Use of modified cells for the treatment of multiple sclerosis”  | 28 de septiembre de 2016 |

D1<sup>1</sup> divulga un ensayo en humanos que evalúa la viabilidad, seguridad y un régimen de tolerabilidad en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que emplea una infusión única de células mononucleares de sangre periférica autólogas acopladas químicamente con siete péptidos de mielina (MOG<sub>1-20</sub>, MOG<sub>35-55</sub>, MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub> y PLP<sub>139-154</sub>). (Resumen).

D2<sup>2</sup> divulga secuencias marcadoras nuevas para esclerosis múltiple y el uso de las mismas en el diagnóstico, asimismo, se refiere a un método para cribar principios activos potenciales para esclerosis múltiple usando dichas secuencias marcadoras (Resumen).

D3<sup>3</sup> divulga un proceso para la fabricación de un glóbulo rojo acoplado químicamente con un cóctel de péptidos, en el que el cóctel se selecciona de a) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, b) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>82-98</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, c) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub>, MOG<sub>35-55</sub> y MBP<sub>82-98</sub>, d) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub> (Pág. 17, Reiv. 5).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 9 (NC2020/0016105 del 31 de octubre de 2023) se refiere a: “Un método para fabricar el glóbulo rojo químicamente acopado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES | D3 | D2 |
|-------------------------------|----|----|
|-------------------------------|----|----|

<sup>1</sup>Lutterotti A. et al., (2013). Antigen-specific tolerance by autologous myelin peptide-coupled cells: a phase 1 trial in multiple sclerosis. *Science Translational Medicine* 5 (188). Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740901/>  
<sup>2</sup>[https://www.lens.org/images/patent/US/20140018245/A1/US\\_2014\\_0018245\\_A1.pdf](https://www.lens.org/images/patent/US/20140018245/A1/US_2014_0018245_A1.pdf)  
<sup>3</sup><https://www.lens.org/lens/patent/005-704-677-028-660/fulltext?l=en>



Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para fabricar el glóbulo rojo químicamente acoplado, caracterizado porque comprende                                                                                                         | Un proceso para fabricar una célula sanguínea acoplado químicamente con un cóctel de péptidos que comprende (Pág. 17, Reiv. 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Un método que comprende (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068])                                                                                                                                                                                                  |
| Aislar la célula sanguínea de un sujeto humano,                                                                                                                                                       | Aislar glóbulos rojos de sangre periférica de un ser humano (Pág. 17, Reiv. 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aislar una muestra de paciente con esclerosis múltiple (Pág. 5, Párr. [0066])                                                                                                                                                                            |
| Agregar la al menos una proteína, fragmento, derivado y/o variante de empalme y                                                                                                                       | Añadir uno de los cócteles de péptidos seleccionados entre a) MBP <sub>13-32</sub> , MBP <sub>83-99</sub> , MBP <sub>111-129</sub> , MBP <sub>146-170</sub> , PLP <sub>139-154</sub> , MOG <sub>1-20</sub> y MOG <sub>35-55</sub> , b) MBP <sub>13-32</sub> , MBP <sub>82-98</sub> , MBP <sub>111-129</sub> , MBP <sub>146-170</sub> , PLP <sub>139-154</sub> , MOG <sub>1-20</sub> y MOG <sub>35-55</sub> , c) MBP <sub>13-32</sub> , MBP <sub>83-99</sub> , MBP <sub>111-129</sub> , MBP <sub>146-170</sub> , PLP <sub>139-154</sub> , MOG <sub>1-20</sub> , MOG <sub>35-55</sub> y MBP <sub>82-98</sub> , d) MBP <sub>13-32</sub> , MBP <sub>111-129</sub> , MBP <sub>146-170</sub> , PLP <sub>139-154</sub> , MOG <sub>1-20</sub> y MOG <sub>35-55</sub> y (Pág. 17, Reiv. 5) | Identificar por medio de secuenciación de ADN, secuencias marcadoras diferencialmente expresadas en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir la reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]) |
| Agregar subsecuentemente el agente de acoplamiento, EDC, en donde EDC se emplea a una concentración final inferior a 15mg/ml y el tiempo de incubación es de 15 min, 30 min, 45 min, 60 min o 120 min | Posteriormente adicionar el agente de acoplamiento 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) que se emplea a concentración de 100 mg/ml y el tiempo de incubación es de 1 hora (Pág. 6, Párr. [0032])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No mencionado                                                                                                                                                                                                                                            |

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9 ya que divulga un proceso para fabricar una célula sanguínea acoplado químicamente con un cóctel de péptidos que comprende aislar glóbulos rojos de sangre periférica de un ser humano, añadir uno de los cócteles seleccionados entre a) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, b) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>82-98</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, c) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub>, MOG<sub>35-55</sub> y MBP<sub>82-98</sub>, d) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub> y posteriormente adicionar el agente de acoplamiento, en donde el agente es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y se emplea a concentración de 100 mg/ml durante un tiempo de incubación de 1 hora (Pág. 17, Reiv. 5, Pág. 6, Párr. [0032]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y el método divulgado en D3, consiste en que el método de la solicitud menciona una concentración del agente de acoplamiento inferior a 15mg/ml.

No hay efecto técnico asociado a la diferencia, dado que, la reivindicación no caracteriza estructuralmente las proteínas GDP-L-fucosa sintasa o la proteína de la familia de proteínas RASGRP, variantes o péptidos que fueron explorados. Asimismo, de acuerdo con la descripción, como agente de acoplamiento se empleó “EDC y el péptido de biotina-PLP” (Fig.13). Por lo anterior no es posible relacionar efecto técnico a la amplitud de materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D3 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a metodologías para identificar marcadores en esclerosis múltiple que reaccionan con antígenos diferentes, dado que menciona un método que comprende aislar una muestra de paciente con esclerosis múltiple e identificar por medio de secuenciación de ADN, la expresión diferencial de marcadores



Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir su reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir metodologías del documento D2 para identificar proteínas o péptidos blanco inmunodominantes para la esclerosis múltiple, con el fin de acoplarlos a glóbulos rojos como en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 9 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 10 (NC2020/0016105 del 31 de octubre de 2023) se refiere a: “Un método *in vitro* para identificar un sujeto humano adecuado para inducción de tolerancia a autoantígeno en MS, de manera preferente temprana en MS, CIS, RIS o RRMS (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                  | D2                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método <i>in vitro</i> para identificar un sujeto humano adecuado para inducción de tolerancia a autoantígeno en MS, de manera preferente temprana en MS, CIS, RIS o RRMS, caracterizado porque comprende                                                                                                                                                                                          | Un método para inducción de tolerancia con células alogénicas acopladas a antígeno que comprende (Pág. 2 Párr. [3]):                                | Un método que comprende (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068])                                                                                                                                                                                                  |
| Medir la reactividad de las células T y/o anticuerpos, previamente obtenidos de sangre, líquido cefalorraquídeo u otro fluido del sujeto, contra una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento | Medir las respuestas de células T específicas de antígeno mediante el ensayo de incorporación de [3H] timidina (Pág. 4, Párr. [5], Pág. 19, Fig. 7) | Identificar por medio de secuenciación de ADN, secuencias marcadoras diferencialmente expresadas en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir la reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]) |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 ya que divulga un método para inducción de tolerancia con células alogénicas acopladas a antígeno que comprende medir las respuestas de células T específicas de antígeno mediante el ensayo de incorporación de [3H] timidina (Pág. 4, Párr. [5], Pág. 19, Fig. 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud menciona una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento.

No hay efecto técnico asociado a la diferencia, porque la solicitud no define todas las etapas o condiciones técnicas que permiten la reproducción del método. Además, la reivindicación no caracteriza estructuralmente las proteínas GDP-L-fucosa sintasa o la proteína de la familia de proteínas RASGRP, variantes o péptidos explorados dentro del alcance de la invención, ni tampoco indica cuál es el criterio o parámetro empleado para



Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

identificar la reactividad de las células T. Por lo anterior no es posible relacionar efecto técnico a la amplitud de materia reclamada.

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

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a metodologías para identificar marcadores en esclerosis múltiple que reaccionan con antígenos diferentes, dado que menciona un método que comprende aislar una muestra de paciente con esclerosis múltiple e identificar por medio de secuenciación de ADN, la expresión diferencial de marcadores en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir su reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir metodologías del documento D2 para obtener proteínas o péptidos blanco como en el documento de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 10 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

## 8. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                            | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | Lutterotti A. <i>et al.</i><br><i>Science Translational Medicine</i> | 10                         | Nivel Inventivo      |
| D2   | US20140018245                                                        | 9 y 10                     | Nivel Inventivo      |
| D3   | EP2205273                                                            | 9                          | Nivel inventivo      |

## 9. Respuesta a argumentos del solicitante

### Argumentos respecto a materia que no es una invención

El solicitante argumenta *“el solicitante desea resaltar que se modificó la antigua reivindicación 1 estableciendo un grupo concreto de donde se selecciona el portador de manera que fueran excluidas de la materia a reclamar los glóbulos blancos.*

*Por lo tanto, el portador está aún más limitado y los glóbulos blancos ya no están incluidos. Cabe señalar que los ejemplos citados por el examinador muestran que un determinado clon de células T y una determinada población de células T reconocieron y reaccionaron a péptidos de RASGRP2. Por tanto, no es la célula T la que comprende el autoantígeno. Sin embargo, la reivindicación se modificó para no incluir los glóbulos blancos, como las células T. En consecuencia, se eliminó la reivindicación 7. La reivindicación 8 se modificó para hacer referencia únicamente a un glóbulo rojos y, en consecuencia, se eliminó la reivindicación 9.*

*De ese modo, se puede dar por superada la objeción para la reivindicación independiente 1 y sus demás reivindicaciones dependientes 2 a 10 y 13 (nuevas 2 a 8 y 11)”.*

Al respecto, se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1 a 8 y 11) no permiten superar la

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

objeción por artículo 15, ya que la materia reclamada no incluye ninguna característica técnica esencial estructural que permita diferenciar la *“proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento, derivado o variante de empalme de la misma”* de la que se encuentran en la naturaleza. En este punto, es importante resaltar que, de acuerdo con el capítulo descriptivo (Radicado NC2020/0016105 el 22 de diciembre de 2020) la invención exploró la identificación y caracterización de péptidos de GDP-L-fucosa sintasa en tejido cerebral aislado de pacientes con esclerosis múltiple (clon TCC21.1) y péptidos de la proteína de la familia RASGRP en tejido cerebral aislado de pacientes con esclerosis múltiple (clon TCC14), con el fin de definir y validar en pacientes con esclerosis múltiple, péptidos inmunodominantes adecuados para el tratamiento, diagnóstico y prevención de la esclerosis múltiple, definiendo péptidos inmunodominantes relacionados con la proteína GDP-L-fucosa sintasa /RASGRP2 que pueden actuar como autoantígeno en pacientes con esclerosis múltiple.

En este sentido, está Oficina encuentra que, la categoría de producto en donde se reclama *“un portador”* que se selecciona del grupo que consiste en un glóbulo rojo, una proteína, un lípido, un glicolípido, un gránulo, una nanopartícula, una partícula similar al virus (VLP) y una molécula, tal como una molécula de azúcar, y cualquier combinación de los mismos que, comprende al menos una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, carece de elementos técnicos estructurales esenciales diferentes a los identificados de material natural o que pueden ser aislados de la naturaleza, lo que se considera no patentable de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 15 literal b), tal como se enseña en los alineamientos relacionados en el numeral 4.

#### **Argumentos respecto a la claridad y concisión en las reivindicaciones (NC2020/0016105 del 31 de octubre de 2023)**

El solicitante argumenta *“El examinador alega que la reivindicación 11 no es clara (...)”*.

*En ese sentido, con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, el solicitante decidió añadir otras características técnicas con referencia al método, relacionada a los tiempos de incubación y concentración del agente. Sin embargo, el solicitante sostiene que cualquier limitación adicional impondría una restricción indebida a la protección otorgada por la reivindicación y que con la modificación realizada es suficiente para dar claridad al método. De ese modo, respetuosamente se solicita dar por superada la presente objeción (...).*

*el examinador objeta que la reivindicación 11 no tiene sustento (...)*

*En ese sentido, el solicitante manifiesta su desacuerdo frente a la presente objeción, dado que considera que el experto en la técnica sabe que se puede acoplar más de una proteína o fragmento, derivado y/o variante de corte y empalme de la misma (véase también D1). Por ende, no es necesario especificar cuál de los antígenos recientemente identificados (o fragmento, derivado y/o variante de corte y empalme de los mismos) está acoplado. La propia solicitud también proporciona un ejemplo (Ejemplo 12) de que el acoplamiento exitoso puede controlarse mediante biotilación de la proteína o péptido. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia cuenta con conocimientos suficientes sobre cómo realizar el método y cómo asegurarse de que el acoplamiento haya sido exitoso.”*

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

Al respecto se aclara que, la reivindicación 9 actual modificada no es clara porque se plantea como una reivindicación dependiente de una categoría de producto, además porque emplea expresiones imprecisas como: “fragmento”, “derivado” y “variante de empalme” lo que no permite definir la estructura concreta a la que se refiere. Por otra parte, no incluye todas las características técnicas del método, dado que se evidencia que, no define la estructura de la proteína y el agente de acoplamiento denominado: péptido de biotina-PLP. Por lo anterior, la objeción se mantiene.

El solicitante argumenta “el examinador indica que la reivindicación 12 no es clara (...)

*En este sentido el solicitante manifiesta su desacuerdo, dado que considera que limitar esta reivindicación también sería una limitación indebida. La persona normalmente versada en la materia sabe cómo obtener células T y/o anticuerpos y cómo medir su reactividad. Por ejemplo, en el Ejemplo 9 de la descripción se explica cómo se puede medir la reactividad de una determinada población de células T a RASGRP2 o péptidos de las mismas. En el ejemplo 13 también se muestra la prueba de la reactividad de las células T CD4+ infiltrantes de LCR a la GDP-L-fucosa sintasa y a los péptidos RASGRP2. Además, D1 citado por el Examinador también revela la medición de las respuestas de las células T específicas del antígeno contra ciertos péptidos (párrafo que abarca las páginas 4 y 5 y el primer párrafo completo de la página 5)”.*

Al respecto se aclara que, la reivindicación 10 no supera la objeción por claridad dado que, reclama un método *in vitro* para identificar un sujeto humano adecuado para inducción de tolerancia inmunitaria a autoantígeno en MS, sin definir la SEQ ID NO del péptido empleado, además, no define el índice considerado para medir la reactividad de las células T a los péptidos inmunodominantes relacionados con la proteínas GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP y las condiciones técnicas concretas en las que se emplea la proteína, fragmento, derivado y/o variante de empalme, dentro del método, con el fin de poder establecer una respuesta como positiva en la reactividad de las células T.

### Argumentos respecto al nivel inventivo

El solicitante argumenta “En primer lugar, hay que tener en cuenta que la presente solicitud se basa en un enfoque novedoso para identificar antígenos relevantes para la esclerosis múltiple (EM).

*En esta se examinaron las células T expandidas clonalmente en el cerebro de un paciente con EM (homocigoto para el haplotipo HLA DR15, que se sabe que es el principal factor de riesgo genético de la EM), que murió de una forma muy agresiva de EM. De este modo, por primera vez se analizaron las células T que se originan y se expanden clonalmente en el órgano diana con el fin de identificar antígenos. Dicha expansión clonal de un clon de células T (TCC) en las lesiones cerebrales de la EM sugiere que las células son relevantes para la EM. Este análisis se ha realizado para dos clones de células T del mismo paciente que se han identificado como relevantes para la enfermedad para la identificación de antígenos. De este modo, se pueden identificar los epítomos diana que son reconocidos por los linfocitos T biológicamente relevantes (por ejemplo, infiltrantes de tejidos). Este nuevo enfoque condujo a la identificación de la GDP-L-fucosa sintasa y la familia de proteínas RASGRP como autoantígenos en la EM.*

*Por el contrario, D1 se ocupa de la inducción de tolerancia en pacientes con EM con péptidos de mielina. Las PBMC autólogas se acoplaron químicamente con siete péptidos de mielina. Se probaron la seguridad, la tolerabilidad y los mecanismos de acción in vivo y se concluyó que la administración de células acopladas a antígenos era factible, tenía*

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

*un perfil de seguridad favorable y era bien tolerada en pacientes con EM. No hay revelación ni indicación de GDP-L-fucosa sintasa ni de proteínas RASGRP.*

*Por otra parte, D2 se refiere a las nuevas secuencias marcadoras en la EM y su uso. También se da a conocer un dispositivo de diagnóstico, en particular un biochip de proteínas, y su uso. Se han identificado varios biomarcadores, pero no se proporcionan más pruebas que respalden la relevancia diagnóstica de ninguno de los genes identificados.*

*Sin tales pruebas adicionales, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna razón para combinar ambos documentos y llegar a un glóbulo rojo acoplado químicamente con al menos una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma. Por lo tanto, tampoco se sugiere un método de fabricación y un método in vitro para identificar a un sujeto humano adecuado para la tolerancia a autoantígenos en la EM basado en estos autoantígenos.*

*Por lo tanto, las reivindicaciones 11 y 12 (ahora reivindicaciones 9 y 10) son inventivas a la luz de D1 y D2”.*

Al respecto se aclara que, en el estudio de patentabilidad de la reivindicación 9, no se tuvo en cuenta en esta oportunidad el documento D1 y en su lugar se traslada un documento D3, el cual ya divulga un proceso para fabricar una célula sanguínea acoplado químicamente con un cóctel de péptidos que comprende aislar glóbulos rojos de sangre periférica de un ser humano, añadiendo péptidos concretos relacionados con esclerosis múltiple, seleccionados del siguiente grupo: a) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, b) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>82-98</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, c) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>83-99</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub>, MOG<sub>35-55</sub> y MBP<sub>82-98</sub>, d) MBP<sub>13-32</sub>, MBP<sub>111-129</sub>, MBP<sub>146-170</sub>, PLP<sub>139-154</sub>, MOG<sub>1-20</sub> y MOG<sub>35-55</sub>, asimismo, dicho método menciona como agente de acoplamiento, el 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (Pág. 17, Reiv. 5, Pág. 6, Párr. [0032]). Ahora, si bien la diferencia entre la solicitud y el documento D3 consiste en la concentración del agente de acoplamiento, no es posible reconocer efecto técnico a la solicitud dado que, el método no define la proteína o péptidos relacionados con esclerosis múltiple empleados, por lo que no es posible definir el alcance de la materia que se reclama y por lo tanto su efecto. Adicionalmente, el documento D2 ya se refiere a metodologías para la identificación de marcadores moleculares en esclerosis múltiple que reaccionen con antígenos diferentes, dado que menciona un método que comprende aislar una muestra de paciente con esclerosis múltiple e identificar por medio de secuenciación de ADN, la expresión diferencial de marcadores en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir su reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]). Por lo que, a la luz del documento D2 existe motivación para identificar marcadores moleculares e incluirlos en el glóbulo acoplado químicamente definido del documento D3. En consecuencia, la reivindicación 9 carece de altura inventiva.

Respecto a la reivindicación 10 se aclara que, el documento D1 ya se refiere a un método para inducción de tolerancia con células alogénicas acopladas a antígeno que comprende medir las respuestas de células T específicas de antígeno mediante el ensayo de incorporación de [3H] timidina (Pág. 4, Párr. [5], Pág. 19, Fig. 7), en donde, se evidencia que, la diferencia de dichos procesos frente a la solicitud es, una proteína GDP-L-fucosa sintasa o una proteína de la familia de proteínas RASGRP, o un fragmento, derivado o variante de empalme de la misma, o una secuencia de nucleótidos caracterizada porque codifica cualquiera de las proteínas o fragmento. Sin embargo, dado que la solicitud no define todas las condiciones técnicas y etapas de los procesos y no definen la estructura de las proteínas GDP-L-fucosa sintasa o la proteína de la familia de proteínas RASGRP,

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

variantes o péptidos explorados dentro del alcance de la invención, así como tampoco se indica cuál es el criterio o parámetro empleado para identificar la reactividad de las células T frente a los péptidos explorados, no es posible reconocer efecto a la amplitud de materia reclamada. Por otra parte, D2 ya se refiere a metodologías para la identificación de marcadores moleculares en esclerosis múltiple que reaccionen con antígenos diferentes, dado que menciona un método que comprende aislar una muestra de paciente con esclerosis múltiple e identificar por medio de secuenciación de ADN, la expresión diferencial de marcadores en pacientes con esclerosis múltiple frente a pacientes sanos y medir su reactividad frente a 2000 antígenos diferentes (Pág. 5, Párr. [0066] - [0068]) (Pág. 5, Párr. [0066]). Por lo que, contrario a lo mencionado por el solicitante, si existe una motivación en el estado de la técnica para incluir metodologías del documento D2 para obtener proteínas o péptidos blanco-relacionados con esclerosis múltiple, como en el documento de D1. Por lo anterior a la luz de las anterioridades mencionadas, la reivindicación 10 no presenta altura inventiva.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       | Examen de patentabilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| NC2020/0016105                                                                                                      |                                                                       | 1°                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                        | 2°                                                                                                             |                                    | 3°                                     | X            | Revoca                                        |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| PCT/EP2019/067468                                                                                                   |                                                                       | 28 de junio de 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | Prioridad                                                                                                      |                                    |                                        | Presentación |                                               |  |
| 28/06/2018                                                                                                          |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | X                                                                                                              |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| UNIVERSITÄT ZÜRICH                                                                                                  |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                 |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Art. 14                                                                                                             | -                                                                     | Art. 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 a 8 y 11                             | Art. 20                                                                                                        | -                                  | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              | -                                             |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                               |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                 |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | 9 y 10                                                                                                         |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | Method, GDP-L-fucose sintase, RASGRP2, autoantigen, multiple sclerosis, peptide, immunodominant, immunotherapy |                                    |                                        |              |                                               |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        | CIP:                                                                                                           | A61K 38/17, A61K 38/44, A61P 37/06 |                                        |              |                                               |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)                                                                                                                                                                                                                                                                | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                      |                                    |                                        |              | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |  |
| Google EPO ISA                                                                                                      | Lutterotti A. et al.                                                  | 05/06/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10                                     | Resumen, Pág. 2, Párr. [3], Pág. 13, Fig. 1                                                                    |                                    |                                        |              | Y                                             |  |
| Google                                                                                                              | EP2205273                                                             | 28/09/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 9                                      | Pág. 17, Reiv. 5, Pág. 6, Párr. [0032],                                                                        |                                    |                                        |              | Y                                             |  |
| EPO ISA                                                                                                             | US20140018245                                                         | 16/01/2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 9 y 10                                 | Resumen, Pág. 5, Párr. [0066] – [0068]                                                                         |                                    |                                        |              | Y                                             |  |
|                                                                                                                     | US2013244897                                                          | 19/09/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US2016201132                                                          | 14/07/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US7198932                                                             | 03/04/2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
| Patbase                                                                                                             | WO2007067912                                                          | 14/06/2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2003001212                                                          | 03/012003                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US20050037422                                                         | 17/02/2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US5645820                                                             | 08/07/1997                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2009062260                                                          | 22/05/2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US20110223145                                                         | 15/09/2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | A                                             |  |
| Google                                                                                                              | Planas R. et al.                                                      | 06/12/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                      | -                                                                                                              |                                    |                                        |              | T                                             |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)                                                            |                                                                       | Lutterotti A. et al., (2013). Antigen-specific tolerance by autologous myelin peptide-coupled cells: a phase 1 trial in multiple sclerosis. <i>Science Translational Medicine</i> 5 (188). Recuperado desde: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740901/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740901/</a> |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
|                                                                                                                     |                                                                       | Planas R. et al (2018). GDP-1-fucose synthase is a CD4+ T cell-specific autoantigen in DRB3*02:02 patients with multiple sclerosis. Zurich Open Repository and Archive. Recuperado desde: <a href="https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/158835/">https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/158835/</a>                    |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |
| <sup>(2)</sup> Categorías de documentos citados                                                                     |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                        |                                                                                                                |                                    |                                        |              |                                               |  |



Oficio N° 20939 de 21 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016105

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |
| Fecha del reporte de búsqueda: 06/12/2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

