

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

Señores
DENALI THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VARIANTES DE PROGRANULINA”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/066831
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de diciembre de 2020.
PRIORIDADES: US 62/953,099 23/12/2019.
US 63/091,819 14/10/2020.

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 30 de diciembre de 2022 bajo el número NC2022/0019293, 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 desarrollar terapias que puedan abordar los trastornos provocados por la pérdida de la función de progranulina o niveles reducidos de granulina, o trastornos para los cuales niveles mayores de progranulina son beneficiosos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea variantes de progranulina y proteínas de fusión que comprenden una variante de progranulina y un polipéptido Fc.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el N° NC2022/0019293 el 30 de diciembre de 2022.

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° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

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, 5, 11, 14, 17 y 24 no se consideran como una invención, toda vez que, se reclama una variante de progranulina o polipéptido que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO:2 y una secuencia definida mediante $X_1X_2X_3$ en las posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X_1 , X_2 y X_3 es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL. Lo anterior dado que, el alcance de la materia reclamada incluye secuencias de origen natural, como la enseñada en el alineamiento N° 1, que corresponde a la secuencia de progranulina de *Piliocolobus tephrosceles* con número de acceso: XP_026303427, el cual presenta 94% de identidad con la SEQ ID NO: 2 mencionada.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2021133907_A1_2	-----TRCPDGGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGP	43
XP_026303427.1	MWTLVCWVALTIGLVAGTWCPDGHFCPVACCLDPGGASYSCCSPLLDKWPTTLSRHLGGP	60
	* ****.*****	
WO_2021133907_A1_2	CQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQSRGNNS	103
XP_026303427.1	CQAGAHCSAGHSCILTVSGTSHCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGQSCFQSRGDNS	120
	** .*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSGWCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCIT	163
XP_026303427.1	VGAVQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSGWCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCIT	180
	.**	
WO_2021133907_A1_2	PTGTHPLAKKLPQRTNRAVALSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCC	223
XP_026303427.1	PTGTHPLAKKI PAQRTNRAVALSSVMCPDARSQCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNA ICC	240
	*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	SDHLHCCPQDQTVCDL IQSKCLSKENATD LLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQ	283
XP_026303427.1	SDHLHCCPQDQTVCDL IQSKCLSKENTTMDLLTKLPAQTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQ	300
	*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	SGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPVWMEKAPAHLSLPDPQAL	343
XP_026303427.1	SGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGTQVSWMEKAPAHLSLPDPQAL	360
	*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	KRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGS	403
XP_026303427.1	TRDVPCDNVTSCPPSNTCCQLMSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGRCQRGS	420
	*****.***.*****	
WO_2021133907_A1_2	EIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGWACCQLPHAVCCEDRQH	463
XP_026303427.1	EIVAGLEKMPARQASLSHPRDMGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGWACCQLPHAVCCEDRQH	480
	*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	CCPAGYTCNVKARSCEKEVVSQAQPATFLARSPHVGKDVCEGGEHFCHDNQTCCRDNRQG	523
XP_026303427.1	CCPAGYTCNVKARSCEKAVVSAQPATVLRARSPHVGKDVCEGGGEHFCHDNQTCCRDNRGG	540
	*****.*****	
WO_2021133907_A1_2	WACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL	576
XP_026303427.1	WACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGAKCLRREALRWDAPLRDPALRELL	593
	*****.*****	

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2021133907_A1_2	100.00	93.92
2: XP_026303427.1	93.92	100.00

Alineamiento N° 1. Entre la SEQ ID NO: 2 (secuencia madura de progranulina humana de tipo salvaje) de la solicitud y la secuencia con el número de acceso XP_026303427.1 en la base de datos del NCBI. Donde se evidencia 94% de identidad entre las secuencias.



Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

5. De la solicitud de patente

5.1. 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,

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama más de una reivindicación independiente de producto, repitiendo de esta manera la materia a proteger. Se sugiere unificar las reivindicaciones mencionando solo una reivindicación independiente de producto que comprenda todas las características técnicas esenciales tanto funcionales como estructurales de la proteína de fusión. Lo anterior dado que, se evidencia en el capítulo descriptivo proteínas de fusión con características técnicas estructurales específicas, que deben ser definidas por todos sus componentes y su SEQ ID NO.

La reivindicación 2 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque se refiere a una variante de progranulina en términos de que, tiene "(a) al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO:2; (b) al menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO:2; (c) al menos 99 % de identidad con la SEQ ID NO:2", lo que no define la SEQ ID NO explorada, siendo que, los porcentajes de identidad en relación con la secuencia de referencia no define los cambios concretos explorados en la variante de progranulina, de manera que se pueda establecer el alcance de la materia que se reclama. Además, la solicitud no ha explorado el sinnúmero de variantes que se encontrarían dentro del alcance de la materia. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad y referirse en concreto a las variantes exploradas por su SEQ ID NO, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 2, 3 y 15; 4 y 16; 6, 18 y 19; 7 y 20; 8 y 21; 9; 10; 22 y 23; 12 y 25; 13 y 26 no son concisas entre ellas porque se refieren a las mismas características técnicas de una variante de progranulina o polipéptido. Se sugiere unificar reclamando la variante de progranulina explorada, definiéndola por la SEQ ID NO obtenida y las modificaciones concretas referentes a la SEQ ID NO: 2 de tipo salvaje que, hayan sido exploradas y sustentadas en la descripción.

Las reivindicaciones 2, 3 y 15 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque se refieren a una variante de progranulina o un polipéptido que comprende la variante de progranulina mediante porcentajes de identidad de "al menos 90, 95, 98 o 99%" lo que, no permite determinar el alcance de la materia que se reclama, abarcando incluso variantes de progranulina no funcionales. Además, la solicitud no exploró cualquier variante que se encuentre dentro de dicho porcentaje de identidad. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad y referirse en concreto a las variantes exploradas por su SEQ ID NO.

Las reivindicaciones 6 a 10 y 18 a 23 no tienen sustento en la descripción porque, la solicitud no evidencia la obtención del sinnúmero de variantes de progranulina o de polipéptidos que, estarían dentro del alcance de la materia, tal como se reclama. Se sugiere replantear definiendo en concreto las variantes por su SEQ ID NO, de acuerdo con lo explorado y mencionado en la descripción.

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

La reivindicación 18 no es clara porque presenta un error tipográfico dado que, es dependiente de la reivindicación “214”. Se sugiere realizar las respectivas modificaciones.

La reivindicación 34 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque se refiere a una proteína de fusión que comprende “(a) una variante de progranulina de (...); (b) un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina de (a); y (c) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc”, lo que no define la estructura de la proteína de fusión explorada, de manera que se pueda establecer el alcance de la materia que se reclama. Además, la solicitud no ha explorado el sinnúmero de proteínas de fusión que se encontrarían dentro del alcance de la materia. Se sugiere definir la estructura concreta de la proteína de fusión, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 34 a 42 no son claras, concisas, ni tiene sustento en la descripción porque reclaman una proteína de fusión que comprende (a) “una variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13”; (b) “un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina de (a)”; y (c) “un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc”, lo que no define la estructura completa de la proteína de fusión explorada. Se sugiere replantear las reivindicaciones definiendo la variante, y los polipéptidos Fc por su SEQ ID NO o la SEQ ID NO completa de la proteína de fusión explorada y sustentada en la descripción.

Las reivindicaciones 40 y 41 no son claras porque mencionan una proteína de fusión que “comprende modificaciones que promueven la heterodimerización” o “modificaciones que reducen la función efectora”, lo que corresponde a un resultado alcanzar más no a una característica técnica que define las modificaciones concretas a las que se refiere. Se sugiere eliminar la expresión y referirse a las modificaciones exploradas en la descripción.

Las reivindicaciones 46, 47 y 49 no son claras porque se refieren a la proteína de fusión haciendo referencias al “Ejemplo 1” o “Ejemplo 4” que son elementos de la descripción que no definen claramente la estructura aminoácida de la proteína de fusión reclamada. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

La reivindicación 46 no es clara porque se refieren a la proteína de fusión y mencionan “se produce en una célula de ovario de hámster chino (CHO)” y “la proteína de fusión se purifica sustancialmente como se describe (...)”, lo que no corresponde a características técnicas de la proteína de fusión sino a su proceso de obtención. Se sugiere eliminarlas y replantear la reivindicación refiriéndose a características estructurales de la proteína de fusión explorada.

Las reivindicaciones 47 y 48 no son claras porque mencionan “mas del 50 (...)” y/o “menor que (...)” lo que, son expresiones no limitantes y no relacionadas con características técnicas de la proteína reclamada sino con resultados alcanzar. Se sugiere replantear las reivindicaciones, eliminando referencias a expresiones imprecisas relacionadas con resultados alcanzar.

La reivindicación 48 no es clara porque reclama una proteína de fusión mediante resultados alcanzar dado que menciona “la EC50 para la unión a sortilina de la proteína de fusión presenta una disminución menor que 10 veces en la unión a sortilina en comparación con una proteína de fusión de referencia (...)”, “la EC50 para la unión a sortilina de la proteína de fusión presenta una disminución menor que 10 veces en la unión a sortilina en comparación con una proteína de fusión de referencia (...)”. Se

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

recuerda al solicitante que, los resultados alcanzar no son características técnicas que definan la proteína de fusión. Se sugiere referirse a las características estructurales de la proteína en concreto explorada y sustentada en la descripción.

La reivindicación 49 no es clara porque se refiere a la proteína de fusión por la célula en la que se produce, lo que no es una característica técnica de la proteína. Se sugiere replantear la reivindicación refiriéndose a características técnicas de la proteína explorada y sustentada en la descripción.

La reivindicación 50 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama una composición farmacéutica que comprende (a) la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 33 o la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 49 y un portador farmacéuticamente aceptable, o (b) una pluralidad de la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 59-104 y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente donde más que 50 % de la pluralidad de la proteína de fusión comprende un extremo C intacto en la variante progranulina de la proteína de fusión, sin embargo, la solicitud no evidencia la obtención de composiciones farmacéuticas como producto de la invención. Se sugiere eliminar y restringir a la materia reclamada, de acuerdo con lo explorado en la solicitud.

La reivindicación 51 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclaman un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que *“codifica la variante de progranulina de (...)”*, lo que es impreciso dado que, no se menciona la SEQ ID NO de nucleótidos explorada. Se sugiere replantear la reivindicación refiriéndose a la SEQ ID NO concreta del polinucleótido teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 51 no es clara porque hace referencia a múltiples productos en una misma reivindicación dado que, reclama *“un polinucleótido”* pero también se refiere a *“un vector que comprende el polinucleótido”* o *“una célula hospedadora que comprende el polinucleótido o el vector”*. Se sugiere replantear la reivindicación y si lo que se desea es reclamar el polinucleótido, vector y la línea celular, definir cada producto en reivindicaciones diferentes, de acuerdo con lo explorado y sustentado en la descripción.

La reivindicación 52 no es clara porque se refieren a *“La célula hospedadora”*, lo que no define la línea celular empleada. Además, tiene errores en la dependencia siendo que, la reivindicación 51 reclama *“Un polinucleótido”*. Se sugiere reemplazar la expresión por la línea celular concreta que fue explorada, de acuerdo con el sustentado en la descripción. Asimismo, realizar las modificaciones relacionadas con la dependencia.

La reivindicación 53 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama un método para producir un polipéptido únicamente mencionando que, comprende el cultivo de una célula hospedadora *“en condiciones en las que se expresa el polipéptido codificado por el polinucleótido”*, lo que no define todas las etapas y condiciones técnicas precisas requeridas para llevar a cabo la implementación del método. Además, dicha expresión se refiere a un resultado alcanzar que no define, el método. Se sugiere establecer las etapas o condiciones técnicas esenciales del método explorado.

Las reivindicaciones 2, 3, 15, 27 a 29, 36,37, 40, 41, 46, 47, 48, 49, 50 y 52 no son claras porque incluyen las siguientes expresiones: *“opcionalmente”*, *“al menos”*, *“más del”*, *“más del”*, *“más que”* y/o *“menor que”*, las cuales son imprecisas porque no permiten establecer el alcance de la materia reclamada. Se sugiere replantear las reivindicaciones eliminando las expresiones imprecisas.

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

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

5.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que se reclama: (i) variante de progranulina o polipéptido mediante porcentajes de identidad de “al menos 90, 95, 98 o 99%” con la SEQ ID NO: 2 y una secuencia definida mediante $X_1X_2X_3$ en las posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X_1 , X_2 y X_3 es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL, (ii) una variante de progranulina que comprende una secuencia que tiene al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO:2 y una secuencia definida mediante Y1Y2QLL (SEQ ID NO:137) que es adyacente y C terminal a la posición correspondiente al residuo 576 de la SEQ ID NO:2, donde Y1 es L o está ausente, e Y2 es R o está ausente, (iii) Una proteína de fusión que comprende: (a) una variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; (b) un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina de (a); y (c) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc. Sin embargo, la solicitud no enseña la obtención de cualquier variante que se encuentre dentro del alcance de la materia reclamada. En este punto se aclara al solicitante que, la descripción únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito para proteínas de fusión de dímero de Fc:PGRN recombinante de SEQ ID NO concretas (Ej. 1, tabla 2. Descripción radicada N° NC2022/0008648 de 21 de junio de 2022).

Adicionalmente, la solicitud no presenta evidencia técnica de la obtención de las siguientes invenciones:

- Una composición farmacéutica que comprende: (a) la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 33 o la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 49 y un portador farmacéuticamente aceptable, o (b) una pluralidad de la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 59-104 y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente donde más que 50 % de la pluralidad de la proteína de fusión comprende un extremo C intacto en la variante progranulina de la proteína de fusión.
- Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 33.
- Un método para producir un polipéptido, que comprende el cultivo de una célula hospedadora en condiciones en las que se expresa el polipéptido codificado por el polinucleótido de la reivindicación 51.

Considerando lo anterior, esta Oficina aclara que no se evidencia en la descripción, mediante evidencia técnica, el desarrollo de composiciones, sus componentes y proporciones, cualquier polinucleótido que codifique la progranulina o proteína de fusión, así como tampoco la metodología definida en términos generales, mencionadas anteriormente.

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de diciembre de 2019, 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	WO2018013775	“Granulin compositions and uses and uses related thereto”	18 de enero de 2018
D2	Zheng Y. <i>et al.</i> , <i>PLOS ONE</i>	“C-Terminus of Progranulin Interacts with the Beta-Propeller Region of Sortilin to Regulate Progranulin Trafficking”	15 de junio de 2011
D3	WO2016207240	“Anti-transferrin receptor antibodies with tailored affinity”	29 de diciembre de 2016

D1¹ divulga granulinas purificadas y recombinantes, fusiones o variantes, y vectores que las codifican. También se refieren a granulinas y vectores que las contienen para el tratamiento, la prevención de enfermedades o afecciones asociadas con defectos lisosomales, como la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer. (Resumen).

D2² divulga el mapeo de los sitios de unión entre la progranulina y la sortilina. Demostrando que, la progranulina se une a la región beta de la hélice de la sortilina a través de su extremo carboxilo terminal (Resumen).

D3³ divulga un anticuerpo anti-receptor de transferrina que se une específicamente al receptor de transferrina humano y al receptor de transferrina de cynomolgus (Resumen).

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. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 53 (NC2022/0019293 del 30 de diciembre de 2022) se refiere a: “Un método para producir un polipéptido, que comprende

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/62/b4/45/6156953a29b006/WO2018013775A2.pdf>

²Zheng Y. *et al.*, (2011). C-terminus of Progranulin interacts with the beta propeller region of sortilin to regulate progranulin trafficking. *PLOS ONE* 6 (6). 1-7. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21698296/>

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/15/78/6c/fcdd5037f32bce/WO2016207240A1.pdf>

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

(...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir un polipéptido, que comprende	Un método para producir un polipéptido, que comprende (Pág. 31, Líneas [23 - 24]).
El cultivo de una célula hospedadora que comprende un polinucleótido de progranulina	El cultivo de una línea celular HEK293T estable que expresa PGRN (Pág. 31, Líneas [23 - 24]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 53 no es nueva.

7.2. 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 2 (NC2022/0019293 del 30 de diciembre de 2022) se refiere a: “La variante de progranulina de la reivindicación 1, donde la variante de progranulina tiene (...)”. 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
La variante de progranulina de la reivindicación 1, donde la variante de progranulina tiene:	Una variante de progranulina que comprende (Fig. 2B).	Una variante de progranulina que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2], Fig. 2D).
(a) al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2 y una secuencia definida mediante X ₁ X ₂ X ₃ en las posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X ₁ , X ₂ y X ₃ es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL	la SEQ ID NO: 12 (Fig. 2B).	Secuencia que contiene la delección de los últimos 3 residuos en el extremo C-terminal (residuos QLL) respecto a secuencia de tipo salvaje humana (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2], Fig. 2D).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una variante de progranulina recombinante que comprende la SEQ ID NO: 12 (Fig. 2B) para el tratamiento, la prevención de enfermedades o afecciones asociadas con defectos lisosomales, como la demencia frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer. (Pág. 2, Párr. [6]). Además, el documento ya menciona diferentes herramientas bioinformáticas, bien conocidas en el estado de la técnica para determinar residuos que pueden ser eliminados en un polipéptido, sin perder la actividad biológica del mismo, por ejemplo, RaptorX, ESyPred3D, HHpred, Homology Modeling Professional for HyperChem, DNASTar, SPARKS-X, EVfold, Phyre, and Phyre2, (Pág. 13, Líneas [9-12]), lo que permite obtener variantes de progranulina funcionales.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la variante divulgada en D1, consiste en que, la solicitud menciona una secuencia de progranulina que tiene al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2 y una secuencia definida mediante X₁X₂X₃ en las posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X₁, X₂ y X₃ es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una secuencia que tiene al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2 y una secuencia definida mediante X₁X₂X₃ en las



Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X_1 , X_2 y X_3 es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL proporcione un con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la obtención de variantes recombinantes de progranulina expresadas en cerebro de ratón, la cuales se procesan en GRN maduras y rescatan el fenotipo catepsina D (CTSD) ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 13A y 13B). Además, sugiere que, la expresión o el reemplazo exógeno de una GRN lisosomal adicional en el cerebro puede recuperar los cambios patofenotípicos observados en modelos celulares y animales con deficiencia de PGRN (Pág. 40, Líneas [15-23]).

Sumado a lo anterior, no hay evidencia en la descripción a partir de pruebas técnicas de la obtención de cualquier variante de progranulina que se encuentre dentro del amplio alcance reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la variante de progranulina conocida en D1 con el fin de proporcionar una variante de progranulina alternativa?

Sin embargo, el incluir variantes de progranulina que no incluyan los aminoácidos QLL en los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO: 2 ya estaba sugerido en el D2 que se refiere al mapeo de los sitios de unión entre la progranulina y la sortilina, en donde se demuestra que, la progranulina se une a la región beta de la hélice de la sortilina a través de su extremo carboxilo terminal para lo cual, se obtuvieron una serie de variantes de progranulina con delección de los tres últimos aminoácidos “QLL” en la región C-terminal respecto a la secuencia de progranulina humana de tipo salvaje (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]). Demostrando que, la delección de los últimos 3 aa de progranulina (residuos QLL) (PGRN Δ 3aa) elimina la unión de progranulina a sortilina en el ensayo de unión de COS-7 (Fig. 2A y 2B) y en el experimento de co-inmunoprecipitación (Fig. 2D), lo que se relaciona con un papel crítico de estos residuos en la mediación de la interacción progranulina-sortilina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]). Asimismo, este documento menciona que, la ausencia de los tres residuos finales en el extremo C-terminal, hace que las variantes de progranulina sean menos susceptibles a la escisión en el extremo C en comparación con proteínas que contienen la progranulina de tipo salvaje, lo que elimina la dependencia del control del tráfico de progranulina dependiente de sortilina, sin afectar la secreción de la progranulina por las células (Pág. 4, Col. Der. Párr. [3], Pág. 6, Fig. 5).

Por último, el D2 sugiere que, modificaciones en los tres residuos finales del extremo C-terminal de progranulina, puede lograr niveles más altos de progranulina en el cerebro, evitando la regulación mediada por la sortilina del tráfico de progranulina y la degradación lisosomal, lo que es prometedor para fines de terapia génica con progranulina en el tratamiento de la degeneración lobular frontotemporal (DLFT) (Pág. 5, Col. Der. Párr. [1]). Sumado a lo anterior, también menciona que, los últimos 6 residuos de la región C-terminal de progranulina (ALRQLL) están involucrados en la interacción progranulina-sortilina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar los tres residuos finales de la región C-terminal de la progranulina humana del D2 para obtener variantes de progranulina como en el D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona ácidos nucleicos que codifican para las variantes de progranulina (Pág. 5, Líneas [5-10]), vectores que comprenden el ácido nucleico, una línea celular HEK293T transfectada para que expresa la progranulina (Pág. 4, Líneas [28-31], Fig. 1B) y composiciones farmacéuticas que comprenden la granulina (Pág. 24, Línea

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

[14]).

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 6 a 10 y 50 a 52 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la variante de progranulina de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación 2, también aplica para las reivindicaciones 12, 15 y 25 así como sus dependientes 13; 16, 18 a 23, 26 a 33 puesto que, dichas reivindicaciones también se refieren a una variante de progranulina o polipéptido que comprende la variante de granulina, en donde la variante de progranulina comprende i) la secuencia de SEQ ID NO: 55, donde Y₁ es L o está ausente, e Y₂ es R o está ausente o ii) el polipéptido en donde la variante de progranulina tiene: (a) al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO:2; (b) al menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO:2; y/o (c) al menos 99 % de identidad con la SEQ ID NO:2. En consecuencia, las reivindicaciones 12, 13, 15, 16, 18 a 23, 25 a 33 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 41, Reiv. 1) y D2 (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2], Fig. 2D).

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 34 (NC2022/0019293 del 30 de diciembre de 2022) se refiere a: “Una proteína de fusión que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Una proteína de fusión que comprende:	Una proteína de fusión que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]).	Proteína que comprende un anticuerpo humanizado (Pág. 132, Reiv. 11).
(a) una variante de progranulina que tiene al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2 y una secuencia definida mediante X ₁ X ₂ X ₃ en las posiciones correspondientes a los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, donde cada uno de X ₁ , X ₂ y X ₃ es independientemente un aminoácido y juntos no son QLL;	Secuencia que contiene la delección de los últimos 3 residuos en el extremo C-terminal (residuos QLL) respecto a secuencia de tipo salvaje humana (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]).	No mencionado
(b) un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina de (a); y	Un polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]).	un primer polipéptido Fc que comprende una mutación en T366W, Y349C y (Pág. 131, Reiv. 11).
(c) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc	No mencionado	un segundo polipéptido Fc que comprende una mutación T366S, L368A y Y407V y S354C (Pág. 131, Reiv. 11).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 34, ya que divulga una proteína de fusión que comprende una variante de la progranulina que no incluye los aminoácidos QLL en los residuos 574 a 576 en referencia a la secuencia humana de tipo salvaje. En concreto, este documento se refiere al mapeo de los sitios de unión entre la progranulina y la sortilina, en donde se demuestra que, la progranulina se une a la región beta de la hélice de la sortilina a través de su extremo carboxilo terminal para lo cual, se obtuvieron una serie de variantes de progranulina con delección de los tres últimos aminoácidos “QLL” en la región C-terminal



Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

respecto a la secuencia de progranulina humana de tipo salvaje (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]). Asimismo, este documento menciona que, la ausencia de los tres residuos finales en el extremo C-terminal, hace que las variantes de progranulina sean menos susceptibles a la escisión en el extremo C en comparación con proteínas que contienen la progranulina de tipo salvaje, lo que elimina la dependencia del control del tráfico de progranulina dependiente de sortilina, sin afectar la secreción de la progranulina por las células (Pág. 4, Col. Der. Párr. [3], Pág. 6, Fig. 5). Sumado a lo anterior, el D2 sugiere que, modificaciones en los tres residuos finales del extremo C-terminal de progranulina, puede lograr niveles más altos de progranulina en el cerebro, evitando la regulación mediada por la sortilina del tráfico de progranulina y la degradación lisosomal, lo que es prometedor para fines de terapia génica con progranulina en el tratamiento de la degeneración lobular frontotemporal (DLFT) (Pág. 5, Col. Der. Párr. [1]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 34 y la proteína de fusión divulgada en D2, consiste en que, la solicitud menciona una proteína de fusión que comprende una variante de progranulina que tiene una secuencia con al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2; un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina; y un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una proteína de fusión que comprenda una secuencia con al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 2; un primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina; y un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc proporcione un con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que la obtención de variantes recombinantes de progranulina que no presenten en el extremo C-terminal, los residuos QLL, en las posiciones 574 a 576 en referencia a la SEQ ID NO: 2, elimina la unión de progranulina a sortilina en el ensayo de unión de COS-7 (Fig. 2A y 2B) y en el experimento de co-inmunoprecipitación (Fig. 2D), lo que se relaciona con un papel crítico de estos residuos en la mediación de la interacción progranulina-sortilina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]). Además, no hay evidencia en la descripción a partir de pruebas técnicas de la obtención de cualquier variante de progranulina combinado con cualquier primer polipéptido Fc que está unido a la variante de progranulina; y cualquier segundo polipéptido Fc que forme un dímero de polipéptido Fc con el primer polipéptido Fc. En consecuencia, no es posible relacionar los datos de la descripción con la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión conocida en D2 con el fin de proporcionar una proteína de fusión alternativa?

Sin embargo, el incluir variantes de las porciones Fc de una proteína que permite la heterodimerización, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a una proteína que comprende un anticuerpo humanizado que contiene porciones Fc que se unen específicamente a un receptor de transferrina (TfR) (Pág. 38, Línea [16]), en donde las porciones Fc son heterodiméricas y en donde un primer polipéptido Fc que comprende una mutación en T366W, Y349C y un segundo polipéptido Fc que comprende una mutación T366S, L368A y Y407V y S354C (Pág. 131, Reiv. 11).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir porciones Fc modificadas que proporcionen la heterodimerización como en las del D3 en la proteína de fusión D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 34. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

Adicionalmente, D2 menciona que, los últimos 6 residuos de la región C-terminal de progranulina (ALRQLL) están involucrados en la interacción progranulina-sortilina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]).

Las reivindicaciones dependientes 35 a 49 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 34, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018013775	53	Novedad
		2 a 4, 6 a 10, 12, 13, 15, 16, 18 a 23, 25 a 33, 50 a 52	Nivel inventivo
D2	Zheng Y. <i>et al.</i> , <i>PLOS ONE</i>	2 a 4, 6 a 10, 12, 13, 16, 18 a 23, 25 a 52	Nivel inventivo
D3	WO2016207240	34 a 49	Nivel inventivo

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0008648		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/066831		23/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
23/12/2019				X					
Solicitante									
DENALI THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1, 5, 11, 14, 17 y 24	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	2 a 4, 6 a 10, 12, 13, 15, 16, 18 a 23, 25 a 53
Palabras clave utilizadas	Progranulin, PRG, proepithelin, acrogranin, deletion, sortilin, protein fusión, frontotemporal, dementia, C-terminal, modification, dimero Fc
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, A61P 25/28, A61K 38/17

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2020/0015865	18/06/2019	-	-	A
Origin ISA	WO2018013775	18/01/2018	2 a 4, 6 a 10, 12, 13, 16, 18 a 23, 25 a 33, 50 a 52	Resumen, Pág. 2, Párr. [6], Pág. 13, Líneas [9-12], Fig. 2B, Figs. 13A Y 13B, Pág. 40, Líneas [15-23]	Y
			53		X
STNext ISA	Zheng Y. <i>et al</i>	15/06/2011	2 a 4, 6 a 10, 12, 13, 16, 18 a 23, 25 a 52	Resumen, Pág. 2, Col. Der. Párr. [2], Pág. 4, Col. Der. Párr. [3], Pág. 5, Col. Der. Párr. [1], Pág. 6, Fig. 5	Y
Patbase Origin	WO2019118528	20/06/2019	-	-	A
Patbase	WO2017151884	08/09/2017	-	-	A
	WO2010022175	25/02/2010	-	-	A
	WO2015143300	24/09/2015	-	-	A
	WO2008019187	14/02/2008	-	-	A
	WO2017009327	19/01/2017	-	-	A
	WO2016207240	29/12/2016	34 a 49	Resumen, Pág. 38, Línea [16], Pág. 131, Reiv. 11	Y
STNext	Zheng Y. <i>et al</i>	15/06/2011	-	-	A
	Fenghua H. <i>et al</i>	18/11/2010	-	-	A
	Stagi M. <i>et al</i>	06/2014	-	-	A
Origin	WO2016164608	13/10/2016	-	-	A
	WO2009037481	26/03/2009	-	-	A

Oficio N° 16109 de 19 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

	WO2013041577	28/03/2017	-	-	A
	WO2010015040	11/02/2010	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Zheng Y. <i>et al.</i> , (2011). C-terminus of Progranulin interacts with the beta propeller region of sortilin to regulate progranulin trafficking. <i>PLOS ONE</i> 6 (6). 1-7. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21698296/				
	Fenghua H. <i>et al.</i> , (2011). Sortilin-Mediated Endocytosis Determines Levels of the Frontotemporal Dementia Protein, Progranulin. <i>Neuron</i> 68, 4, 654-667. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092856/				
	Stagi M. <i>et al.</i> , (2014). Lysosome size, motility and stress response regulated by fronto -Temporal Dementia modifier TMEM106B. <i>Molecular Cell Neuroscience</i> 61, 226-240. Recuperado desde: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4145808/pdf/nihms617458.pdf				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 01/09/2025					