

LLOREDA · CAMACHO & CO

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **DENALI THERAPEUTICS INC.-** Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT PCT/US2020/066831 para **"VARIANTES DE PROGRANULINA". - Clase C07K 14/705.-** Expediente número **NC2022/0008648.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 20 de septiembre del 2025.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **16109** en relación con reivindicaciones que no se consideran invenciones, la claridad del capítulo reivindicatorio, la descripción, la novedad y el nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. Capítulo Reivindicatorio

3.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, las modificaciones al capítulo reivindicatorio se muestran a continuación:

- ♦ Se eliminaron las reivindicaciones 3 y 5-26 actualmente presentadas.

LLOREDA·CAMACHO & CO

- ♦ La reivindicación 1 fue modificada para remover los porcentajes de identidad y para especificar los tres aminoácidos del C-terminal como "PIL, PFL, PPL, PYL QRL, QKL, o QHL", con soporte en las reivindicaciones 1, 15 y 16 originalmente presentadas y en el párrafo [0156] de la descripción.
- ♦ Las reivindicaciones 2, 47, 48 y 50 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 2, 33, 34 y 37) fueron modificadas para determinar rangos para los valores presentados.
- ♦ La reivindicación 2 fue modificada para referirse a la SEQ ID NO: 3, con soporte en el párrafo [0156] de la descripción.
- ♦ Se añadió una nueva reivindicación 4 que se refiere a un polipéptido de fusión que comprende la variante de progranulina, cuyo sustento está presente en las reivindicaciones 1-22 originalmente presentadas y párrafo [0151] de la descripción.
- ♦ En las reivindicaciones 27-29, 36, 37, 41, 50 y 52 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 5, 7, 9, 18, 20, 26, 36 y 41) las características opcionales fueron trasladadas a reivindicaciones dependientes.
- ♦ En la reivindicación 40 actualmente presentada (nueva reivindicación 25) se eliminó el término "opcionalmente".
- ♦ En las reivindicaciones 46, 47 y 49 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 32, 33 y 35) se eliminaron las características opcionales.
- ♦ La materia presentada en la reivindicación 51 actualmente presentada fue dividida en las nuevas reivindicaciones 38-40.
- ♦ La numeración de las reivindicaciones y sus dependencias fueron modificadas acorde.

En este orden de ideas, el nuevo capítulo reivindicatorio comprende **43 reivindicaciones** que cuentan con pleno sustento en la materia originalmente presentada y en la descripción de la solicitud.

4. No se consideran invenciones

LLOREDA·CAMACHO & CO

El Examinador afirma que el objeto de las reivindicaciones 1, 5, 11, 14, 17 y 24 no se consideran como una invención, debido a que se reclama una variante de progranulina o polipéptido que contienen secuencias de origen natural como la progranulina de *Piliocolobus tephrosceles*, el cual presenta 94% de identidad con la SEQ ID NO: 2 mencionada.

Al respecto, se modificó la reivindicación 1 para especificar *"Una variante de progranulina, en donde los últimos tres aminoácidos en el extremo C-terminal de la variante de progranulina, correspondientes a los aminoácidos 574 a 576 de la SEQ ID NO:2, son PIL, PFL, PPL, PYL QRL, QKL, o QHL"*. De esta manera, la materia objeto de la variante de progranulina reclamada difiere de la secuencia de origen natural mencionada por el Examinador (que termina en "ELL"). Adicionalmente, las reivindicaciones 5, 11, 17 y 24 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio presentado con esta respuesta. En consecuencia, la materia reclamada no incluye secuencias de origen natural y debe considerarse una invención.

5. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- ♦ *"La reivindicación 2 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque se refiere a una variante de progranulina en términos de 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."*
- ♦ *"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"*

Al respecto, note que las reivindicaciones 3 y 15 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Ahora, la reivindicación 2, dependiente de la reivindicación 1, establece un porcentaje específico de identidad de las variantes de progranulina con respecto a una secuencia de referencia. Una persona experta en la materia posee conocimientos generales sobre la estructura y función de la progranulina, basados en una comprensión amplia de la biología estructural y del estado actual de la técnica respecto a la progranulina.

Por ejemplo, el examinador cita D1 para indicar que una persona experta podría usar herramientas de bioinformática (por ejemplo, RaptorX, ESyPred3D, HHpred, Homology Modeling Professional for HyperChem, DNASTar, SPARKS-X, EVfold, Phyre y Phyre2) para determinar residuos que se pueden eliminar de la progranulina sin perder su actividad biológica, lo que permite a la persona experta obtener variantes funcionales de progranulina. Dado que las reivindicaciones recitan variantes de progranulina con combinaciones específicas de aminoácidos C-terminales, está dentro del alcance de la persona experta determinar modificaciones adicionales a las variantes reivindicadas basándose en el porcentaje de identidad recitado en la reivindicación.

Por lo tanto, la reivindicación 2 es clara para la persona experta en la materia para abordar el problema técnico discutido anteriormente utilizando las variantes de progranulina, los polipéptidos de fusión y las proteínas de fusión reivindicadas.

- ♦ *“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.”*

Primero, resalto que las reivindicaciones 3, 15, 16 y 18-26 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Las reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio ya no contienen múltiples reivindicaciones referidas a las mismas características técnicas de una variante de progranulina o de un polipéptido.

En particular, la reivindicación 1 se dirige a una variante de progranulina. Las nuevas reivindicaciones 4 a 15 dependen, directa o indirectamente, de la reivindicación 1 y se refieren a un polipéptido de fusión que comprende dicha variante de progranulina. Asimismo, las nuevas reivindicaciones 16 a 35 también dependen de la reivindicación 1 y se dirigen a una proteína de fusión que comprende la variante de progranulina unida a un primer polipéptido Fc, en donde la proteína de fusión comprende además un segundo polipéptido Fc que forma un dímero Fc con el primer polipéptido Fc. Por lo tanto, solicito el retiro de la presente objeción.

- ♦ *"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."*
- ♦ *"La reivindicación 18 no es clara porque presenta un error tipográfico dado que, es dependiente de la reivindicación "214"."*

Me permito señalar que las reivindicaciones 6 a 10 y 18 a 23 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo tanto, la objeción es considerada como superada.

- ♦ *"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*

LLOREDA-CAMACHO & CO

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."

- ♦ *"Las reivindicaciones 34 a 42 no son claras, concisas, ni tiene sustento en la descripción porque reclaman una proteína de fusión (...) que no define la estructura completa de la proteína de fusión explorada."*

La reivindicación 34 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 16), dirigida a una proteína de fusión, comprende la variante de progranulina definida en las reivindicaciones 1 a 3. Dichas variantes de progranulina se encuentran plenamente descritas en la solicitud y se caracterizan por presentar residuos de aminoácidos no nativos en el extremo C.

En particular, en la proteína de fusión de la nueva reivindicación 16, la variante de progranulina se encuentra vinculada a un primer polipéptido Fc y, adicionalmente, la proteína de fusión comprende un segundo polipéptido Fc que forma un dímero con dicho primer polipéptido Fc. Los polipéptidos Fc, así como sus propiedades de dimerización, son ampliamente conocidos en el estado de la técnica.

En consecuencia, el objeto de la nueva reivindicación 16 resulta de la combinación de la solución técnica aportada por las variantes de progranulina reivindicadas con polipéptidos Fc bien establecidos en el arte previo. Una persona experta en la materia puede comprender la estructura completa de la proteína definida en esta reivindicación, a partir de la presente solicitud. Este razonamiento aplica a las reivindicaciones 35 a 42 actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 17 a 28), debido a que son dependientes de la nueva reivindicación 16.

- ♦ *"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 (...)”

La reivindicación 40 actualmente presentada (nueva reivindicación 25) fue modificada para que la característica opcional deje de serlo, de esta manera, la reivindicación es también definida por las modificaciones de aminoácidos presentadas, no es solo definida por el resultado a alcanzar.

En relación con la reivindicación 41 actualmente presentada (nueva reivindicación 26), las modificaciones destinadas a reducir la función efectora se encuentran claramente descritas en la solicitud y forman parte del conocimiento de una persona experta en la materia. La ingeniería de la región Fc con el fin de atenuar o eliminar la función efectora cuenta con una práctica consolidada en el campo, existiendo diversos enfoques bien establecidos para tal propósito (véase, por ejemplo, Wang et al. (2018), *Protein Cell* 9(1):63–73, pág. 68).

La reivindicación 26 define de manera precisa las características técnicas de la proteína de fusión reivindicada y describe explícitamente que dicha proteína comprende un primer polipéptido Fc y un segundo polipéptido Fc. A la luz de esta enseñanza, una persona experta en la materia puede producir sin dificultad la proteína de fusión reivindicada, en la cual el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se encuentran modificados para reducir la función efectora. Por lo tanto, la reivindicación es clara para una persona experta.

- ♦ *“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.”*

LLOREDA·CAMACHO_{&CO}

Con el fin de superar esta objeción, las referencias a Ejemplos fueron eliminados de las reivindicaciones 46, 47 y 49 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 32, 33 y 35).

- ♦ *"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."*
- ♦ *"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."*

Al respecto, estamos en respetuoso desacuerdo con el examinador, debido a que la proteína de fusión mencionada en las reivindicaciones es cumple con los requisitos de patentabilidad, por lo que el proceso de obtención puede ser reclamado, incluyendo el proceso de purificación de dicha proteína.

- ♦ *"Las reivindicaciones 47 y 48 no son claras porque mencionan "más 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."*
- ♦ *"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 (...)"."*

LLOREDA·CAMACHO & CO

En cuanto a las reivindicaciones 47 y 48 (ahora reivindicaciones 33 y 34), ellas incluyen las características técnicas de la proteína de fusión reclamada de las nuevas reivindicaciones 16-32. Las características técnicas de la proteína de fusión incluyen, por tanto, las variantes de progranulina con residuos de aminoácidos C-terminal no nativos que hacen que la progranulina sea menos susceptible al clivaje C-terminal durante la expresión de células CHO, manteniendo al mismo tiempo la unión entre progranulina y sortilina. Las nuevas reivindicaciones 33 y 34 se refieren a las características que muestran una unión entre la variante progranulina de la proteína de fusión y la sortilina. Estas reivindicaciones recogen las características técnicas de la variante progranulina de la proteína de fusión reclamada y, por tanto, es clara para una persona experta en el tema.

- ♦ *"La reivindicación 50 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama una composición farmacéutica (...) sin embargo, la solicitud no evidencia la obtención de composiciones farmacéuticas como producto de la invención."*

En este caso, estamos en desacuerdo con el examinador, puesto que, tal como se desprende de los Ejemplos 6 a 10, la solicitud proporciona evidencia implícita de una composición farmacéutica. Adicionalmente, una composición farmacéutica puede definirse exclusivamente por su principio activo cuando este resulta novedoso, siendo dicho principio activo, en el presente caso, la variante de progranulina reivindicada, el polipéptido de fusión o la proteína de fusión.

- ♦ *"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."*
- ♦ *"La reivindicación 51 no es clara porque hace referencia a múltiples productos en una misma reivindicación dado que, reclama "un polinucleótido" pero*

LLOREDA·CAMACHO & CO

también se refiere a "un vector que comprende el polinucleótido" o "una célula hospedadora que comprende el polinucleótido o el vector".

La reivindicación 51 fue reformulada y desglosada en tres reivindicaciones diferentes, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 38 a 40, cada una de las cuales se refiere a un producto distinto. Adicionalmente, la nueva reivindicación 38 depende de las reivindicaciones 1, 4 a 15 y 16 a 35, de modo que el SEQ ID NO específico queda implícitamente incorporado en dicha reivindicación.

- ♦ *"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".*

En primer lugar, la dependencia de la reivindicación fue modificada, dando lugar a la nueva reivindicación 40, la cual especifica expresamente que "la célula hospedadora es una célula de mamífero". La expresión de las proteínas reivindicadas ha sido demostrada en distintos tipos de células de mamífero, tales como células CHO y HEK-293. En vista del conocimiento general que posee una persona experta en la materia en relación con sistemas de expresión en células hospedadoras, resulta razonable generalizar que el constructo reivindicado también puede expresarse en otros tipos de células de mamífero.

- ♦ *"La reivindicación 53 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama un método para producir un polipéptido (...) 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."*

LLORÉDA-CAMACHO & CO

Según fue modificada, la reivindicación 53 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 43) se dirige a métodos para la producción de las variantes de progranulina reivindicadas, así como de los polipéptidos de fusión y de las proteínas de fusión, empleando técnicas de cultivo celular y de expresión de proteínas que forman parte del conocimiento general de una persona experta en la materia.

A la luz de la descripción de los materiales de partida y de los productos obtenidos, una persona experta en el área puede producir sin dificultad los productos reivindicados, aplicando condiciones de cultivo y expresión que son ampliamente conocidas y rutinarias en el campo técnico correspondiente.

- ♦ *"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."*

Al respecto, las reivindicaciones que contenían dichas expresiones fueron modificadas de la siguiente manera: se eliminaron las reivindicaciones 3 y 15; las reivindicaciones 2, 47, 48 y 50 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 2, 33, 34 y 36) fueron enmendadas para establecer rangos numéricos específicos; y las características opcionales incluidas en las reivindicaciones 27 a 29, 36, 37, 40 y 41 (ahora reivindicaciones 5, 7, 9, 18, 20, 25 y 26) fueron trasladadas a nuevas reivindicaciones dependientes. Finalmente, las características opcionales de las reivindicaciones 46, 47 y 49 (ahora reivindicaciones 32, 33 y 35) fueron eliminadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad y concisión establecido.



6. Descripción

El Examinador afirma que la descripción no divulga completamente la invención, esto debido a que no existe soporte para reclamar cualquier variante de progranulina que se encuentre dentro del alcance de la materia reclamada, ni para la composición farmacéutica, polinucleótido o método para producir el polipéptido.

En relación con lo anterior, la reivindicación 1 fue enmendada para especificar de manera expresa las modificaciones introducidas en los aminoácidos 574 a 576 del SEQ ID NO:2. En consecuencia, el objeto de la reivindicación 1 se encuentra plenamente sustentado en la descripción de la solicitud.

Adicionalmente, la argumentación relativa a la presencia y adecuada definición de la composición farmacéutica, del polinucleótido y del método para producir el polipéptido ya fue expuesta previamente al abordar las objeciones de claridad formuladas respecto del capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, la descripción actualmente presentada divulga de manera completa y suficiente la invención, por lo que respetuosamente se solicita que la objeción formulada sea retirada.

7. Novedad

El Examinador objeta la novedad de la **reivindicación dependiente 53** a la luz de las enseñanzas de **D1** (WO 2018/013775), al considerar que tanto la solicitud como **D1** se refieren a un método para producir un polipéptido que comprende el cultivo de una célula huésped que expresa progranulina.

No obstante, disentimos de la posición del Examinador, ya que la reivindicación 53 actualmente presentada (nueva reivindicación 43) incorpora una característica técnica adicional, a saber, que la célula huésped expresa los polipéptidos definidos en las reivindicaciones 4 a 15, las cuales dependen de la reivindicación 1. Cabe destacar que dicha reivindicación 1 fue modificada para especificar los tres últimos aminoácidos en el extremo C-terminal de la variante de progranulina.

En consecuencia, la nueva reivindicación 43 comprende una característica técnica que no se encuentra divulgada en **D1**. Por lo tanto, D1 no anticipa la totalidad de la materia reivindicada, y la solicitud cumple con el requisito de novedad frente al estado de la técnica citado.

8. Nivel Inventivo

El Examinador objeta el nivel inventivo de la **reivindicación independiente 2** a la luz de las enseñanzas de las de **D1** y **D2** (Zheng Y. et al., PLOS ONE).

El examinador considera que **D1** es el estado de la técnica más cercano de la invención definida en la reivindicación 2, identificando como diferencia la modificación de los aminoácidos en las posiciones 574 a 576 del SEQ ID NO:2. Según el examinador, la introducción de dichas mutaciones se encontraría previamente divulgada en **D2**, en tanto este describe variantes de progranulina que no comprenden los aminoácidos QLL en los residuos 574 a 576 y sugiere la mutación de dichos residuos con el fin de obtener niveles más elevados de progranulina en el cerebro.

Por lo tanto, el examinador considera que una persona versada en la materia estaría motivada a mutar los tres aminoácidos de C-terminal según las enseñanzas de **D2** a las variantes de progranulina de **D1**.

Adicionalmente, el Examinador objeta el nivel inventivo de la **reivindicación independiente 34** (nueva reivindicación 16) a la luz de las enseñanzas de las de **D2** y **D3** (WO2016/207240).

El examinador considera que **D2** es el estado de la técnica más cercano de la invención definida en la reivindicación 34, cuya diferencia es que la proteína de fusión que comprende una variante de progranulina que tiene una secuencia 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 con el primer polipéptido Fc.

Según el examinador, **D3** divulga la inclusión de variantes de la porción Fc de una proteína que permite la heterodimerización, específicamente, describe un anticuerpo humanizado con porciones Fc que se unen al receptor de transferrina, donde las porciones Fc son heterodiméricas e incluyen mutaciones específicas en cada cadena polipeptídica. Por lo tanto, una persona versada en la materia estaría motivada a incluir porciones Fc modificadas que proporcionen heterodimerización como en **D3** en la proteína de fusión **D2**.

En el presente caso, discrepamos del criterio del Examinador, debido a que la invención de la solicitud no puede ser derivada de manera evidente con las enseñanzas de los documentos citados, los argumentos a nuestro favor serán presentados a continuación.

Características de la solicitud

Durante el desarrollo de la solicitud se observó que el extremo C-terminal de la progranulina de tipo salvaje se cliva cuando se expresa en células de ovario de hámster chino (CHO), lo que da lugar a una unión deteriorada de la sortilina

con la proteína expresada. La sortilina se une directamente a la progranulina y participa en su captación y transporte hacia los lisosomas celulares.

Con el fin de reducir dicho clivaje, en la solicitud se desarrollaron variantes de progranulina que presentan modificaciones de aminoácidos en el extremo C-terminal. En particular, se evaluaron más de 50 variantes con residuos modificados en dicha región C-terminal, de las cuales muchas (incluidas variantes que terminan en "QLL", "PLL" y "YIL") presentaron un alto grado de clivaje en relación con la proteína total producida cuando se expresaron en células CHO, tal como se muestra en las Tablas 8A y 8B de la descripción.

Asimismo, se identificaron determinadas variantes que exhiben las propiedades deseadas de: (1) expresarse en células CHO predominantemente como proteínas intactas y no clivadas, y (2) presentar una afinidad de unión a la sortilina comparable a la de la progranulina humana de tipo salvaje (véase párrafo [0115] y Tablas 8A y 8B).

Con respecto a D1 en vista de D2

En primer lugar, es importante destacar que el documento **D1** no divulga ni sugiere modificaciones en el extremo C-terminal de la progranulina, como las definidas en las variantes de progranulina actualmente reclamadas.

Por su parte, el Examinador argumenta que el documento **D2** describe variantes de progranulina que no incluyen los aminoácidos QLL en el extremo C de la progranulina y sostiene que dicho documento sugiere la mutación de estos tres residuos con el fin de alcanzar niveles más elevados de progranulina en el cerebro.

No obstante, **D2** no divulga la sustitución de la secuencia de aminoácidos QLL de la progranulina de tipo salvaje por una secuencia alternativa. Por el

contrario, **D2** se limita a describir la eliminación de los tres últimos residuos de la progranulina como un medio para eludir la regulación mediada por sortilina, suprimiendo la interacción entre progranulina y sortilina (p. 4, Col. Der.; p. 5, Col. Der., párrafo [1]).

Esta enseñanza resulta *claramente distinta, e incluso contraria*, a la solución técnica aportada por las reivindicaciones actuales, en las cuales la variante de progranulina se expresa predominantemente como una **proteína intacta y no clivada**, simultáneamente preservando una afinidad de unión a sortilina comparable a la de la progranulina humana de tipo salvaje.

Con respecto a D2 en vista de D3

Como se indicó previamente, **D2** se limita a divulgar la eliminación, no la sustitución, de los tres últimos residuos C-terminales de la progranulina, destacando que la consiguiente **pérdida de la interacción entre la progranulina y la sortilina** es la responsable del aumento de los niveles de progranulina observados. En consecuencia, las características técnicas enseñadas en **D2** difieren sustancialmente de la solución técnica de las reivindicaciones actuales, en las cuales la variante de progranulina se expresa predominantemente como una proteína relativamente intacta y no clivada, conservando al mismo tiempo una **afinidad de unión a sortilina** comparable a la de la progranulina humana de tipo salvaje.

Por su parte, **D3** no aporta ninguna enseñanza adicional que complemente o modifique la divulgación de **D2** en relación con las variantes de progranulina, puesto que se cita únicamente por referirse a porciones Fc de un anticuerpo anti-TfR con capacidad de heterodimerización, sin abordar modificaciones en el extremo C-terminal de la progranulina ni los efectos asociados a dichas modificaciones.

LLOREDA·CAMACHO & CO

A la luz de lo anterior, las reivindicaciones presentes cumplen con el requisito de actividad inventiva. En primer lugar, no resultaba evidente para una persona experta en la materia diseñar variantes de progranulina que presenten combinaciones de aminoácidos no nativos en el extremo C-terminal, como las actualmente reivindicadas, al menos porque el estado de la técnica citado **no reconoce el problema técnico** de que la expresión de la progranulina de tipo salvaje en células CHO conduce al **clivaje del extremo C-terminal de la proteína**. En segundo lugar, el estado de la técnica no describe ni sugiere variantes de progranulina que incorporen combinaciones específicas de aminoácidos no nativos en dicha región C-terminal.

Dado que los documentos citados ni identifican el problema técnico abordado ni proponen la solución técnica reivindicada, no existe indicación de que una persona experta en la materia hubiera sido conducida, de manera evidente, a las variantes de progranulina actualmente reclamadas.

Consecuentemente, se presenta que los documentos **D1-D3** no describen, enseñan y/o sugieren la materia reclamada en esta solicitud, junto con todas las características que esta posee.

De manera que, con todo lo mencionado anteriormente se ha demostrado que la materia reclamada cumple con el requisito de novedad tal como se establece en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **219-228** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **43 reivindicaciones**.
- Copia del artículo Wang et al. "IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions." Protein & cell vol. 9,1 (2018): 63-73.

LLOREDA · CAMACHO & CO

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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

Señora Superintendente,

Ana María Castro

ANA MARÍA CASTRO WEY
T.P. 94.951.

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