

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

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 04 de febrero de 2026 bajo el número NC2022/0008648, 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 radicado N° NC2022/0008648 el 04 de febrero de 2026.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

"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 carece de claridad y concisión porque las reivindicaciones 2 y 3 así como sus dependientes se relacionan con la SEQ ID NO: 3, la cual, de acuerdo con lo mencionado en la descripción, tiene un mayor alcance las opciones de sustituciones en los residuos 574 a 576 que lo señalado en la reivindicación 1 de la cual dependen. Lo anterior, hace que las reivindicaciones 2, 3 y sus dependientes sean incoherentes frente a la reivindicación 1. Se sugiere realizar las modificaciones y aclaraciones correspondientes.

La reivindicación 1 no es clara porque reclama una variante de progranulina, mediante la expresión *"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"*, lo que no cumple con el formato que debe incluir una reivindicación, el cual corresponde a: un preámbulo, un conector y la parte caracterizante. Se sugiere replantear la reivindicación, estableciendo el formato: preámbulo, conector y parte caracterizante, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque reclama una variante de progranulina, mediante la expresión *"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"*, lo que no define la estructura completa y en términos de la SEQ ID NO explorada, lo que impide establecer el alcance de la variante contemplada. Además, la reivindicación abarca un amplio número de opciones estructurales para la variante de progranulina, las cuales no han sido contempladas ni exploradas por la solicitud. Se sugiere definir la estructura de la variante de progranulina por su SEQ ID NO.

La reivindicación 16 no tiene sustento en la descripción porque reclama una proteína de fusión, sin define de manera precisa la estructura de: la variante de progranulina contemplada y explorada y los polipéptidos Fc mencionados. Se sugiere replantear definiendo la estructura completa de la proteína de fusión contemplada, mencionando las SEQ ID NO concretas, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 28 no tiene sustento en la descripción porque no se evidencia que, la solicitud haya explorado cualquier combinación de las SEQ ID NO de los polipéptidos Fc mencionados. Se sugiere definir de manera concreta las combinaciones obtenidas de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 32 y 35 no son claras porque se refieren a la proteína de fusión, mediante la referencia de que, *"se produce en una célula de ovario de hámster chino (CHO)"* o *"se produce en una célula HEK"*, lo que no son características técnicas de la proteína. Se sugiere definir la proteína por sus características técnicas estructurales.

Las reivindicaciones 36 y 37 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque se refieren a una composición farmacéutica que comprende *"una pluralidad de la proteína de fusión"*, lo que es impreciso y abarca cualquier sinnúmero de proteínas no definidas de manera concreta, lo que impide establecer el alcance de la composición farmacéutica

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

contemplada. Se sugiere realizar una razonable generalización de la materia contemplada, de acuerdo con lo explorado y sustentado en la descripción.

Las reivindicaciones 38 a 40, 41 y 43 no son claras ni tienen sustento en la descripción porque incluyen la expresión imprecisa “uno o más” para referirse a polipéptidos y/o vectores, lo que no define el polinucleótido o vector explorado. Se sugiere reemplazar el “uno o más” por “un”.

La reivindicación 40 no es clara porque se refieren a “Una célula hospedadora”, lo que no define la línea celular empleada. Se sugiere reemplazar la expresión por la línea celular concreta que fue explorada, de acuerdo con el sustentado en la descripción.

La reivindicación 43 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 uno o más polipéptidos codificados por uno o más polinucleótidos”, 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.

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

4.2. 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.

Lo anterior dado que, se reclama (i) 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, (ii) un polipéptido de fusión que comprende la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) una proteína de fusión que comprende: (a) una variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; (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., (iv) una composición farmacéutica que comprende: (a) la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 15 o la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable, o (b) una pluralidad de la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable, (v) un método para producir un polipéptido, que comprende el cultivo de la célula hospedadora que comprende uno o más polinucleótidos que comprenden (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica la 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.

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

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

recombinante de SEQ ID NO concretas (Ej. 1, tabla 2. Descripción radicada N° NC2022/0008648 de 21 de junio de 2022).

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.

5. 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 2017
D2	Zheng Y. et al., PLOS ONE	“C-Terminus of Progranulin Interacts with the Beta-Propeller Region of Sortilin to Regulate Progranulin Trafficking”	15 de junio de 2011

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).

6. 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.

6.1. 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 independiente 1 (NC2022/0008648 el 04 de febrero de 2026) se refiere a: “Una variante de progranulina (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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/>

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una variante de progranulina,	Una variante de progranulina que comprende (Fig. 2B).	Una variante de progranulina que comprende (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2], Fig. 2D).
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.	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 1, 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, DNASar, 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 1 y la variante divulgada en D1, consiste en que, la solicitud menciona una secuencia de progranulina que tiene en los últimos tres aminoácidos del 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.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una secuencia que tenga las opciones de aminoácidos señaladas en los residuos 574 a 576 del extremo C-terminal proporcione una variante de progranulina 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, el documento D1 ya 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 con alteraciones en los aminoácidos de los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO: 2 de tipo silvestre 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



Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

QLL) (PGRNΔ3aa) 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 D2 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]). Adicionalmente, 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 1. 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 que expresa la progranulina (Pág. 4, Líneas [28-31], Fig. 1B) y composiciones farmacéuticas que comprenden la granulina (Pág. 24, Línea [14]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 42 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la variante de progranulina de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece 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 43 (NC2022/0008648 el 04 de febrero de 2026) se refiere a: “Un método para producir un polipéptido, 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	D1	D2
Un método para producir un polipéptido, que comprende	Un método para producir un polipéptido, que comprende (Pág. 31, Líneas [23 - 24])	Un método para producir un polipéptido de progranulina que comprende (Pág. 5, Col. Der. Párr. [5])
el cultivo de la célula hospedadora que comprende uno o más polinucleótidos que comprenden (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica la variante de progranulina en donde los últimos tres aminoácidos en el extremo C-	El cultivo de una línea celular HEK293T estable que expresa una proteína progranulina (PGRN) (Pág. 31, Líneas [23 - 24]).	Cultivar una línea celular que comprende una variante de la progranulina, que contiene la delección de los últimos 3 residuos en el extremo C-terminal (residuos QLL) respecto a secuencia de tipo

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

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		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 43, ya que divulga un método para producir un polipéptido, que comprende cultivar una línea celular HEK293T estable que expresa una proteína progranulina (PGRN) (Pág. 31, Líneas [23 - 24]). En donde la progranulina 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]). De igual manera, 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 43 y la variante divulgada en D1, consiste en que, la solicitud menciona una secuencia de progranulina que tiene en los últimos tres aminoácidos del 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.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una secuencia variante de progranulina que tenga las opciones de aminoácidos señaladas en los residuos 574 a 576 del extremo C-terminal proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un método para 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, el documento D1 ya 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 el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir variantes de progranulina con alteraciones en los aminoácidos de los residuos 574 a 576 de la SEQ ID NO: 2 de tipo silvestre 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) (PGRNΔ3aa) 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



Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

progranulina-sortilina (Pág. 2, Col. Der. Párr. [2]). Asimismo, este documento D2 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]). Adicionalmente, 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 incluir variantes alternativas de granulina que tengan modificados los tres residuos finales de la región C-terminal como lo sugiere el D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 43. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018013775	1 a 43	Nivel inventivo
D2	Zheng Y. et al., PLOS ONE	1 a 43	Nivel inventivo

8. Respuesta a argumentos del solicitante

Respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta *“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”*.

Al respecto se aclara que, a pesar de las modificaciones a las reivindicaciones, se mantienen las objeciones por claridad y sustento para la reivindicación 1 porque reclama una variante de progranulina en términos generales, es decir sin definir las estructuras concretas de las variantes obtenidas. Lo que, no permite establecer el alcance de las variantes contempladas y exploradas en la invención. En este aspecto tal como se reclama la materia, no se presenta evidencia técnica en la descripción de que, el solicitante haya explorado el sinnúmero de variantes estructurales de progranulina que se encontrarían dentro del alcance. Sumado a lo anterior, el capítulo reivindicatorio presenta incoherencias respecto a lo mencionado en las reivindicaciones 2 y 3,



Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

reivindicaciones que son dependientes de la reivindicación 1 pero que admite sustituciones adicionales en los residuos 574 a 57, tal como lo contempla la SEQ ID NO: 3 mencionada.

El solicitante argumenta *“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”.

Al respecto se aclara que, las reivindicaciones de proceso deben incluir la secuencia de etapas y condiciones técnicas esenciales para poder llevar a cabo su implementación. Por lo anterior, se considera que el método de producción de un polipéptido reclamado pretende su caracterización, únicamente porque comprende el cultivo de la línea celular que comprende uno o más polipéptidos de la solicitud, lo que, en primer lugar, no define las etapas y condiciones técnicas del método y en segundo lugar, tal como se reclama la materia, no define el alcance de la materia abarcada.

Se le recuerda al solicitante que, según lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486, las reivindicaciones de producto y proceso deben determinar de manera clara y completa hasta dónde llega el alcance de la materia reclamada. Asimismo, su obtención debe encontrarse plenamente sustentados en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de la variante de progranulina, así como también las condiciones y etapas técnicas del método reclamado en la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Respecto a la descripción

El solicitante argumenta *“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.”*

Al respecto se aclara que, la generalización de la materia reclamada en las reivindicaciones modificadas no está suficientemente descrita. Por lo que, se mantienen objeciones por suficiencia en la descripción para la materia relacionada con las siguientes modalidades: (i) 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, (ii) un polipéptido de fusión que comprende la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) una proteína de fusión que comprende: (a) una variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; (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., (iv) una composición farmacéutica que comprende: (a) la variante de progranulina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 4 a

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

15 o la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable, o (b) una pluralidad de la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable, (v) un método para producir un polipéptido, que comprende el cultivo de la célula hospedadora que comprende uno o más polinucleótidos que comprenden (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica la 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. Se le reitera al solicitante que la evidencia técnica de la descripción relaciona 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).

Respecto al nivel inventivo

El solicitante argumenta “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”.

Al respecto se aclara que, el par documental D1 y D2 afectan la patentabilidad de la solicitud porque, el documento D1 ya 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]), en donde si bien la solicitud presenta como característica diferencial frente a D1, una secuencia de progranulina que tiene en los últimos tres aminoácidos del 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, no es posible relacionar pruebas técnicas de la descripción al amplio alcance abarcado en la reivindicación 1. Sumado a lo anterior el documento D2 ya relacionaba 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. Por lo anterior y contrario a lo mencionado por el solicitante, existe una motivación a partir del documento D2 para generar cambios en los residuos 574 a 576 de la secuencia silvestre a partir del documento D2 para obtener variantes de progranulina alternativas a la del documento D1, llegando de esta manera a la materia que se reclama en la solicitud.

En consecuencia, esta Oficina se permite indicar que se traslada nuevamente examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11, 14 a 20

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

modificadas (Radicado N° NC2022/0008648 del 04 de febrero de 2026). Considerando que, tal como se reclaman los métodos y a la luz de las anterioridades D1 y D2 no es posible reconocer efecto técnico, y en consecuencia el aporte inventivo de la solicitud, como ya se mencionó en el numeral 6.1 del presente Oficio.

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 (E)

Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0008648		1°		2°	X	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	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 43
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	1 a 43	Resumen, Pág. 2, Párr. [6], Pág. 13, Líneas [9-12], Fig. 2B, Figs. 13A y 13B, Pág. 40, Líneas [15-23]	Y
STNext ISA	Zheng Y. <i>et al</i>	15/06/2011	1 a 43	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	-	-	A
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
	WO2013041577	28/03/2017	-	-	A



Oficio N° 6165 de 7 de abril de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0008648

	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: 31/03/2026					

