

Doctora

María José Lamus Becerra

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2017/0010149

Solicitantes: THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF
NEW YORK y UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS.

Título de la invención: Construcciones de vectores virales adeno-asociados de
Glut1 recombinantes y métodos relacionados para restablecer la expresión de
Glut1.

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO NO. 1741

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK y UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de prórroga.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

La Examinadora hace las siguientes objeciones a las reivindicaciones, a las cuales responderé a continuación de cada observación:

1.1. Reivindicaciones – Claridad

1.1.1. La Examinadora objeta las reivindicaciones 11 y 12 por su falta de claridad y falta de sustento en la descripción, dado que hacen referencia a un kit en el cual no se evidencian las características esenciales de un “kit de partes” que se conforma por componentes individuales para formar una unidad funcional dirigida a un único efecto técnico.

1.1.2. Para atender esta observación, la solicitante ha decidido añadir los componentes individuales que conforman el kit en la reivindicación 11 de tal manera que dichos componentes forman una unidad funcional dirigida a un único efecto. Esto se encuentra soportado en la descripción en la página 68, líneas 13 a 15, 23 y 24.

1.1.3. Dado que se modificó la reivindicación 11, la solicitante considera innecesario modificar la reivindicación 12 dado que esta depende de la 11 y, por lo tanto, tiene el mismo principio. Se le solicita a la Examinadora remitirse al capítulo reivindicatorio modificado adjunto para evaluar dichos cambios.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

2.1 La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que el nivel inventivo de la invención se ve afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010121010	“Methods for inhibiting starvation of a cell”	21 de octubre de 2010
D2	WO2010071832	“Delivery of Polynucleotides Across the Blood-Brain-Barrier Using Recombinant AAV9”	24 de junio de 2010

2.1.1. En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga vectores recombinantes de adenovirus que expresan la proteína Glut1 para el tratamiento del síndrome de deficiencia de Glut1 (Reivs. 1, 7 a 9, 18, 23 a 26, Pág. 34, línea 3 y Pág. 27, línea 17).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la secuencia GI 166795298 divulgada en el documento D1 consiste en modificaciones en la secuencia de la solicitud, que corresponden al 10% de cambios nucleotídicos en la SEQ ID NO: 39 (Ver figura. 1).

El efecto técnico asociado a la SEQ ID NO: 39, de acuerdo a la descripción, es la expresión de Glut1 en el hígado Sin embargo, no se evidencia que la secuencia divulgada en D1 no se exprese en el hígado.

(...)

Sin embargo, el incluir vectores de adenovirus con secuencias nucleotídicas para expresar Glut1, ya estaba divulgado en el documento D1. Asimismo, dicho documento enseña métodos para inhibir la inanición de una célula mediante el contacto de la célula con la captación de glucosa (Ej. 1, Fig. 11). Además, es de conocimiento general que Glut1 es una proteína de transmembranal que facilita el intercambio de Glucosa.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias nucleotídicas que expresen la proteína Glut 1 en un vector AAV para restablecer el transporte facilitado de glucosa, como lo divulga el D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

Adicionalmente, la Examinadora expresa que D1 menciona el desarrollo de una composición que comprende: el AAV recombinante y un portador farmacéutico (Pág. 30, línea 17 y Pág. 34, línea 21 respectivamente).

Por otro lado, la Examinadora considera que las reivindicaciones dependientes 5, 6, 9 a 12 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al vector recombinante de la reivindicación 1.

2.1.2. En cuanto a la reivindicación 2, la Examinadora considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga vectores recombinantes que contienen secuencias nucleotídicas las cuales expresan la proteína Glut1 (Reivs.1, 7 a 9, 18, 23 a 26, Pág. 34, línea 3 y Pág. 27, línea 17).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el vector divulgado en el D1 consiste en el promotor específico, puesto que la solicitud reclama el promotor Beta actina de pollo, mientras el documento D1 menciona promotores en general.

El efecto técnico que se logra al incluir el promotor beta actina de pollo es promover la expresión de la proteína Glut1 comprendido en el vector AAV.

(...)

Sin embargo, el incluir el promotor de Beta-actina de pollo para promover la expresión de la proteína Glut1 en vectores AAV, ya está divulgado en el documento D2. Dicho documento muestra que los promotores de Beta actina de pollo son efectivos para la transducción de polinucleótidos. Por lo tanto, su implementación para el tratamiento de diferentes enfermedades ya había sido divulgado en el estado de la técnica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir promotores de Beta-actina de pollo del documento D2 en el vector AAV recombinante del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.

Por otro lado, la Examinadora considera que la reivindicación 3 no menciona alguna característica que aporte nivel inventivo al vector recombinante de la reivindicación 2, considerando que las secuencias SEQ ID NO: 31, 38, 45, 54, 62 y 70, corresponden al promotor de Beta-actina de pollo y dado que, el

documento D2 enseña el mismo promotor de Beta actina de pollo para la construcción de vectores AAV que expresan la proteína Glut1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

2.1.3. En cuanto a la reivindicación 4, la Examinadora considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano al vector de la reivindicación 4 porque divulga vectores recombinantes que comprende secuencias nucleotídicas, las cuales codifican para la expresión de la proteína Glut1 (Reivs. 1, 7 a 9, 18, 23 a 26, Pág. 34, línea 3 y Pág. 27, línea 17).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el vector divulgado en el D1 consiste en el tipo específico de vector, puesto que la solicitud reclama el serotipo AAV9 mientras que, el documento D1 menciona vectores de adenovirus AAV2/5 o AAV5/8.

El efecto técnico asociado al vector recombinante AAV9, de acuerdo a la descripción, es la expresión de Glut1 en el hígado. Sin embargo, no se evidencia que el vector del documento D1 no promueva la expresión de Glut1 en el hígado.

(...)

Sin embargo, el incluir vectores recombinantes AAV9 para el transporte de polinucleótidos ya habían sido divulgados en el documento D2, el cual enseña que dichos vectores son efectivos en el tratamiento de diferentes enfermedades (Reivs. 1 a 17). Adicionalmente, el documento D2 menciona vectores recombinantes con promotor Beta-actina de pollo (Pág. 11, [Párr. 34]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir vectores de adenovirus recombinantes específicamente de serotipo 9 del documento D2 en el vector recombinante de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.

2.2 Argumentos a favor del nivel inventivo

El nivel inventivo se define mediante el artículo 18 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Bajo esta premisa, la solicitante desea comenzar resaltando que el problema técnico identificado en la reivindicación 1 está mal direccionado debido a que, de acuerdo a la Examinadora, la diferencia de 10% entre la secuencia descrita en D1 y la SEQ ID NO: 39 se asocia con la expresión de Glut1 en el hígado. Frente a esto, cabe resaltar que aunque los ejemplos evidencien expresión de dichos genes en el hígado,

estos son resultados no deseados y de hecho, la modalidad preferida de la invención en la presente solicitud específica que está diseñada para apagar selectivamente la expresión de genes que codifican Glut1 en el hígado con el fin de evitar inducir un estado hipoglucémico en el paciente (Ver página 77, sección “*Desarrollo de construcción de AAV recombinante*”, líneas 10 a 18 de la descripción). Esto también se evidencia en la página 87, líneas 3 a 8: “...se considera la supresión de la expresión de *Slc2a1* utilizando las construcciones que contienen sitios de unión a ARNmi-122 (tal como se muestra en la figura 1D y comprendidos por SEQ ID NO: 42-75). ARNmi-122 se expresa específicamente en el hígado y suprime la expresión de los genes a cuyas transcripciones se une...”, es decir que varias de las construcciones reivindicadas en la presente solicitud incluyen elementos que proporcionan que la expresión del gen SLC2A1 se desactiva selectivamente en el hígado. Estos argumentos también aplican para la reivindicación 4.

Con lo anterior, la solicitante argumenta que el efecto técnico asociado a la SEQ ID NO: 39 de la solicitud es la creación de vectores adeno-asociados recombinantes (rAAV) capaces de reestablecer el transporte de Glut1 en la barrera hematoencefálica (BBB) y que, además, es capaz de expresarse en las células endoteliales que recubren la microvasculatura del cerebro como un tratamiento alternativo para el síndrome de deficiencia de Glut1. Se puede afirmar que a través de D1 no se evidencia una estrategia para llevar a cabo este transporte de Glut1 por medio de la BBB y, por lo tanto, sin una enseñanza específica no es posible obtener de manera obvia e inmediata un método en el cual se facilita la entrega glucosa a través de la BBB a partir de los que se divulga en D1. A esto se suma el hecho de que el campo de la medicina, especialmente el de la neurociencia, es muy impredecible con lo cual un método tan poco específico como el divulgado en D1 pueda volver obvia la reivindicación 1 y ser empleado “*evidentemente*” en el transporte de Glut1 hacia una parte tan delicada del cuerpo humano, como lo es la BBB.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la presente solicitud divulga un método para transportar un agente a través de la BBB en instancias muy específicas: cuando la barrera no ha sido totalmente desarrollada (es decir, en ratones neonatales), o en la médula espinal de los ratones adultos. En contraste, las enseñanzas del documento D2 indican que la inyección directa dentro del cerebro de un ratón adulto (es decir, el método que emplea la presente invención), no resulta en una expresión fácilmente detectable, es decir que no es un método eficaz, dado que esto sugiere que el AAV9 escapa de la vasculatura cerebral hacia la esquelética y muscular cardíaca (Ejemplo 8, Parr [0111] y [0112] de D2). En consecuencia, la presente invención no puede ser el resultado de una optimización rutinaria de los métodos de entrega como se enseña en D2, dado que una persona normalmente versada en la materia no consideraría la inyección directa en el cerebro de un ratón adulto ya que, en teoría, se obtendría una baja efectividad. Sin embargo, sucede todo lo contrario; la presente solicitud muestra que los vectores AAV9-GFP y AAV9-Glut1 restauran la expresión del gen *S1c2a1* en ratones adultos después de la inyección en el cerebro (Ver solicitud, página 81 y figura 4A).

Con respecto a las reivindicaciones dependientes 2 a la 12, la solicitante considera que debido a su dependencia hacia la reivindicación 1, se deben considerar inventivas por las mismas razones ya

expuestas a favor de la reivindicación 1. No se trata de una optimización rutinaria o no inventiva el transporte del transgen Glut1 en particular por la BBB.

En relación con las reivindicaciones 2 y 3, que además contiene el promotor Beta actina de pollo, la solicitud divulga varias construcciones de AAV para la restauración del transporte de Glut1 y el tratamiento del síndrome de deficiencia de Glut1. Algunas de estas construcciones no expresaron Glut1 y otras sí. Aquellas que si lo expresan comprenden los promotores específicos que divulgan la reivindicación 3 (Ver tabla 1 de la descripción). Es decir que la inclusión de este promotor específico en la construcción no es arbitraria de ninguna manera, ya que sus efectos son inesperados. Bajo este orden de ideas, el estado de la técnica no revela ninguna enseñanza o sugerencia en la cual un promotor Beta actina de pollo funcionaría mejor que otros para la expresión de Glut1. Sin embargo, se puede evidenciar mediante el capítulo descriptivo que la elección del promotor de Beta actina de pollo fue muy relevante en la expresión de este transgen en particular, puesto que los promotores de Beta actina de pollo reivindicados fueron incluidos en los vectores AAV que expresan Glut1; caso contrario a los muchos otros promotores de Beta actina de pollo que se incluyeron en los vectores AAV pero no expresaban Glut1. En conclusión, la reivindicación 3 cumple con el requisito de nivel inventivo sobre los documentos citados en el estado de la técnica puesto que sólo cubre los vectores AAV con los promotores CB particulares que trabajaron para expresar Glut1 y la elección de estos promotores no se enseña ni sugiere en la técnica anterior y tampoco es arbitraria.

Adicionalmente, se indica a la Examinadora que la EPO considera que la invención es patentable y en particular, considera que la construcción del promotor específico de Beta actina de pollo (reivindicación 3) es novedosa e inventiva; por lo cual, se le solicita amablemente que considere los argumentos presentados por cuanto la invención según las reivindicaciones anexas si cumple con el requisito de nivel inventivo.

3. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS
C.C. 52.223.325 de Bogotá
T.P. 148648

0609010co_memorialexamenfondo_130819

REIVINDICACIONES

1. Un vector adeno-asociado recombinante (rAAV) que comprende una secuencia de ácido nucleico que comprende un transgén que codifica Glut1, en donde Glut1 comprende SEQ ID
5 NO:78 o 79, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 32, 39, 46, 55, 63, 71, o 85.
2. El AAV recombinante de la reivindicación 1, que además comprende un promotor de Beta-actina de pollo.
3. El AAV recombinante de la reivindicación 2, en donde el
10 promotor de Beta-actina de pollo se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:31, 38, 45, 54, 62 y 70.
4. El AAV recombinante de la reivindicación 1, en donde el AAV es AAV8 o AAV9.
5. El AAV recombinante de la reivindicación 1, cuando Glut1
15 comprende SEQ ID NO: 79, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 32, 46, 55.
6. El AAV recombinante de la reivindicación 1, cuando Glut1 comprende SEQ ID NO: 78, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 39, 63, 71, 85.
- 20 7. El AAV recombinante de la reivindicación 1, que además comprende elementos de ARNm seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO:48, 56, 64 y 73.
8. El AAV recombinante de la reivindicación 1, en donde el vector recombinante además comprende repeticiones terminales

invertidas (ITR) (SEQ ID NOS: 2, 9, 11, 18, 20, 27, 29, 34, 36, 41, 43, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 75, 81, 87, 89, 95) que flanquean los elementos de ARNmi.

9. Una composición que comprende el AAV recombinante de la
5 reivindicación 1.

10. La composición de la reivindicación 9, que además comprende un portador farmacéutico.

11. Un kit que comprende:

- 10 a) el compuesto basado en rAAV9-Glut1 de la reivindicación 1
b) un portador farmacéuticamente aceptable
c) una cubierta de un recipiente que comprende la composición de la reivindicación 9.

12. El kit de la reivindicación 11, en donde el recipiente es una jeringa.

REIVINDICACIONES

1. Un vector adeno-asociado recombinante (rAAV) que comprende una secuencia de ácido nucleico que comprende un transgén que codifica Glut1, en donde Glut1 comprende SEQ ID
5 NO:78 o 79, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 32, 39, 46, 55, 63, 71, o 85.
2. El AAV recombinante de la reivindicación 1, que además comprende un promotor de Beta-actina de pollo.
3. El AAV recombinante de la reivindicación 2, en donde el
10 promotor de Beta-actina de pollo se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:31, 38, 45, 54, 62 y 70.
4. El AAV recombinante de la reivindicación 1, en donde el AAV es AAV8 o AAV9.
5. El AAV recombinante de la reivindicación 1, cuando Glut1
15 comprende SEQ ID NO: 79, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 32, 46, 55.
6. El AAV recombinante de la reivindicación 1, cuando Glut1 comprende SEQ ID NO: 78, en donde el transgén que codifica Glut1 comprende SEQ ID NO: 39, 63, 71, 85.
- 20 7. El AAV recombinante de la reivindicación 1, que además comprende elementos de ARNm seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO:48, 56, 64 y 73.
8. El AAV recombinante de la reivindicación 1, en donde el vector recombinante además comprende repeticiones terminales

invertidas (ITR) (SEQ ID NOS: 2, 9, 11, 18, 20, 27, 29, 34, 36, 41, 43, 50, 52, 58, 60, 66, 68, 75, 81, 87, 89, 95) que flanquean los elementos de ARNmi.

9. Una composición que comprende el AAV recombinante de la
5 reivindicación 1.

10. La composición de la reivindicación 9, que además comprende un portador farmacéutico.

11. Un kit que comprende:

- a) el compuesto basado en rAAV9-Glut1 de la reivindicación 1
- 10 b) un portador farmacéuticamente aceptable
- c) una cubierta de recipiente.

12. El kit de la reivindicación 11, en donde el recipiente es una jeringa.