

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0010831**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“ADENOVIRUS ONCOLÍTICO QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA B7”

Solicitante: **PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **2958 del 23 de abril de 2019**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones con base en las objeciones del Examinador:

- La reivindicación 1 se ha modificado para incorporar las limitaciones de la antigua reivindicación 4. La reivindicación 1 se ha modificado para eliminar la lista de proteínas B7 y el lenguaje "al menos el 95% de identidad". La reivindicación 1 ha sido modificada para recitar que el transgén está ubicado entre los genes L5 y E4. La base de esta modificación se puede encontrar en la página 46, líneas 8 a 10. La reivindicación 1 también se ha limitado a recitar que el transgén está bajo el control del promotor tardío mayor (MLP).
- La antigua reivindicación 3 (ahora la reivindicación 4) se ha modificado para eliminar la referencia al porcentaje de identidad.
- La reivindicación 4 no se incluye en esta oportunidad.

- La reivindicación 7 se ha modificado para eliminar el lenguaje "por ejemplo" en la definición de B2. La definición de B_Y también se ha modificado en vista de la modificación de la reivindicación 1.
- La reivindicación 19 ha sido enmendada para que el tema coincida con la reivindicación 1.

2. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se ha mencionado previamente el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita al examinador tener en cuenta las siguientes aclaraciones:

- 1.1. La reivindicación 1 no está sustentada, ya que en el capítulo descriptivo no se evidencia el desarrollo de un adenovirus oncolítico caracterizado porque comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 seleccionada del grupo que comprende B7-1, B7-2, B7- DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 y B7-H6 o una secuencia con al menos 95% de identidad a la misma. Se sugiere al solicitante referirse a la SEQ ID NO. específica de ADN del constructo completo del virus desarrollado para codificar B7-1 o CD80.
 - La reivindicación 1 en su versión actual no recita ningún lenguaje de identidad de secuencia. Además, la ubicación precisa del transgén, así como el promotor relevante que controla su expresión, ahora se recita en la reivindicación 1. En consecuencia, la nueva reivindicación 1 está totalmente respaldada por la descripción tal como se presenta.
- 1.2. La reivindicación 7 no es clara ni presenta sustento porque las definiciones de B₁, B_A, B₂, B_X, B_B, B_Y y B₃ son arbitrarias y generales. Adicionalmente, La reivindicación 7 no tiene sustento, porque menciona "bajo un promotor endógeno o exógeno". Según la descripción el promotor utilizado es endógeno, específicamente el promotor tardío mayor (MLP).
 - La reivindicación 7 se ha modificado para eliminar la frase "*por ejemplo, bajo un promotor endógeno o exógeno*". Esta modificación no introduce materia agregada en la reivindicación 7 porque el lenguaje "por ejemplo" no es limitante. Además, la definición de posición B_Y también se ha alineado con el objeto de la reivindicación 1 en su versión actual.
 - De otra parte, la característica esencial del virus reivindicado es el transgén que codifica la proteína B7, su ubicación y el promotor que controla su expresión, y que la secuencia exacta de las otras regiones B₁, B_A, B₂, etc. no son esenciales. Adicionalmente, se solicita tener en cuenta que la reivindicación 7 depende de la reivindicación 1 y, por lo tanto, incluye todas las características ya mencionadas en la reivindicación independiente.

- 1.3.** Las reivindicaciones 13 a 17 no son claras, puesto que reclaman, un virus oncolítico caracterizándolo porque codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma, lo cual no se considera una característica técnica estructural del virus.
- El solicitante difiere de la opinión del Examinador, toda vez que el virus oncolítico está adecuadamente caracterizado en las reivindicaciones precedentes. Por lo tanto, las características descritas en las reivindicaciones 13 a 17 corresponden a características que permiten al experto en la materia entender la invención y limitar el alcance de la materia.
- 1.4.** La reivindicación 19 no está sustentada puesto en el capítulo reivindicatorio no se evidencia el desarrollo de un método con estas características específicas: seleccionada del grupo que comprende B7-2, B7- DC, B7-H1, B7. -H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 y B7-H6 o una secuencia al menos 95% de identidad a la misma en un adenovirus oncolítico.
- Esta reivindicación se ha adaptado al alcance de la reivindicación 1 y con base al soporte que se encuentra en la descripción de la presente solicitud.

En vista de las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio y las aclaraciones realizadas, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso y que la materia allí incluida se encuentra debidamente soportada en la descripción.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 19 de diciembre de 2012. Se han citado los siguientes documentos:

Item	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Choi K.J. et al. Gene Therapy. 1010-1020	<i>“Concurrent delivery of GM-CSF and B7-1 using an oncolytic adenovirus elicits potent antitumor effect”</i>	09/03/2006
D2	McConnell M.J., Imperiale M., Human Gene Therapy 1022-1033	<i>“Biology of Adenovirus and Its Use as a Vector for Gene Therapy”</i>	11/11/2004

4. Nivel Inventivo

El Examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones del pliego reivindicatorio en vista del arte previo. A este respecto se enfatiza en los siguientes aspectos:

La reivindicación independiente actualmente modificada se refiere a un adenovirus competente para la replicación que comprende una proteína B7 localizada entre la región L5 y la región E4 bajo el control de un promotor endógeno.

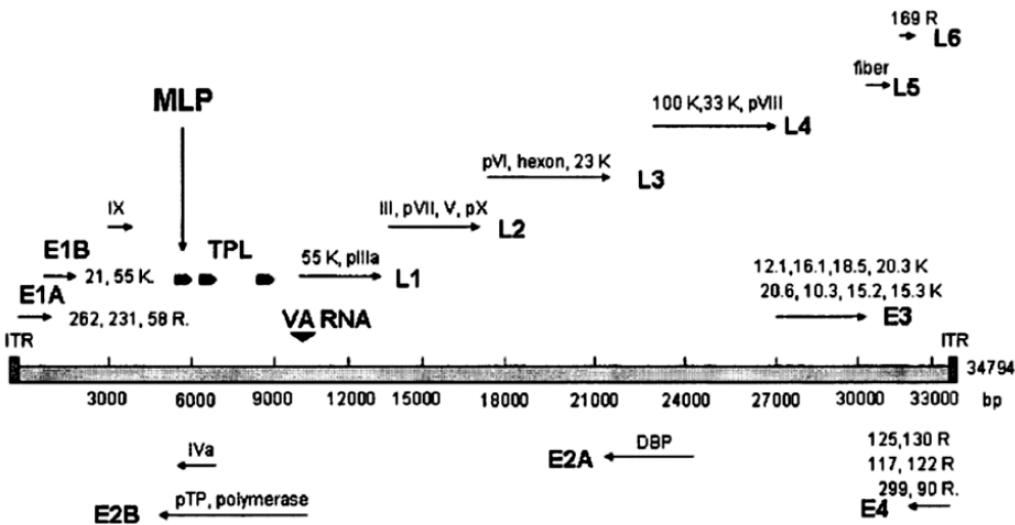
El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercana a la presente solicitud. D1 describe un vector viral deficiente en la replicación, que tiene los genes E1 y E3 eliminados. El gen E1 es esencial para la replicación del virus y, por lo tanto, el virus no puede replicarse sin la ayuda de una línea celular de empaquetamiento, que proporciona la función del gen esencial faltante.

E1 y E3 son las regiones donde tradicionalmente se han insertado transgenes porque la eliminación del gen crea una ubicación y espacio natural para insertar el constructo genético que contiene el transgén. En D1, los transgenes están ubicados en la región E1 y E3 y el promotor CMV se inserta en un casete con el transgén para dirigir la expresión de los mismos. Por lo tanto, el gen se inserta junto con secuencias reguladoras independientes para controlar su expresión. Una vez insertado el gen se expresa constitutivamente en las células.

La siguiente es una representación esquemática de un genoma de adenovirus:



A continuación se presenta una representación más detallada de un genoma Ad11:



Human adenovirus 11 genome

El promotor tardío mayor (MLP) está naturalmente presente en el adenovirus. Es el promotor que controla una serie de genes que se expresan al final del ciclo de vida de los adenovirus. Por lo tanto, los transgenes que emplean la MLP no están asociados con su propio promotor exógeno. En su lugar, se ubican en posiciones en el genoma del adenovirus para usar la MLP nativa. Estos transgenes que utilizan la MPL no se expresan de forma constitutiva, sino que solo se expresan al final del ciclo vital del virus. Sorprendentemente, los presentes inventores han establecido que el transgén que codifica una proteína B7 puede insertarse entre las regiones L5 y E4, sin interrumpir el ciclo de vida del adenovirus, al tiempo que permite la expresión del gen.

Como el Examinador puede sin duda ver en las dos figuras anteriores, los genes en la presente invención reivindicada se ubican en una región diferente a E1 y E3. Además, el genoma del virus está densamente empaquetado y ambas cadenas son cadenas codificantes. Por lo tanto, no hay mucho espacio en la replicación de genomas de virus competentes para insertar transgenes.

A partir de D1, el problema técnico se puede definir así: ¿Cómo proporcionar un virus competente de replicación?. D2 es un artículo de revisión que incluye una figura que muestra la ubicación del promotor tardío principal (Figura 2) y menciona en la página 1025 que los genes tardíos de adenovirus se transcriben del promotor tardío principal. Sin embargo, D2 no enseña ni sugiere que el transgén deba ubicarse específicamente entre las regiones L5 y E4. En cambio, enseña que la región E1 de los vectores de adenovirus de primera generación fue reemplazada por transgenes (Ver página 1026, 1ª columna, 2º párrafo).

En consecuencia, es posible afirmar que la materia que se reclama en el nuevo pliego reivindicatorio no es evidentes después de considerar el estado de la técnica citado. Por tanto, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo.

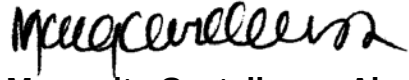
5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por diecinueve (19) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de segundo examen

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/lt

P4773

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

Reivindicaciones

1. Un adenovirus oncolítico de replicación competente del grupo B con selectividad para células cancerosas, caracterizado porque el adenovirus comprende un transgen bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgen comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 y donde dicho transgén está ubicado entre el sitio de reconocimiento de codón-poliA de parada del gen L5 del adenovirus y el sitio de reconocimiento de codón-poliA de parada del gen E4 de adenovirus, en el que dicho transgén está bajo el control del promotor posterior mayor endógeno.
2. Un virus oncolítico competente para la replicación según la reivindicación 1, en el que la proteína B7 se selecciona del grupo que consiste en B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7 -H5 y B7-H6
3. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la proteína B7 es B7-1.
4. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la proteína B7 tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO:11.
5. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el virus es un virus quimérico.
6. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la estructura del virus es enadenotucirev.
7. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el virus tiene a formula (I):

$$5'ITR-B_1-B_A-B_2-B_X-B_B-B_Y-B_3-3'ITR \quad (I)$$

B₁ comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B₂ es un enlace o comprende E3 o un transgen;

B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, un transgen o ambos;

B_B comprende L5;

B_Y comprende el transgen que codifica la proteína; y

B₃ es un enlace o comprende E4.
8. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el gen transgénico que codifica la proteína comprende una secuencia de la transmembrana, como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 2 y 91 a 95.

9. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende además un segundo transgen que codifica una citoquina o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.
10. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende un segundo y tercer transgen, que codifica una citoquina y / o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL -8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.
11. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el transgén comprende una secuencia tal como se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 12 a 15.
12. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque una combinación de citocina y quimiocina es codificada por el virus seleccionado a partir del grupo que comprende Mip1 α y ligando Flt3, y Mip1 α e IFN α .
13. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el virus codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma.
14. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende una secuencia de la transmembrana o anclaje de GPI de manera que es una forma anclada a la membrana celular o un dominio de la transmembrana, por ejemplo, a partir de un receptor PDGF.
15. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno CD3 anti-humano.
16. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la molécula de anticuerpo es un inhibidor, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende un inhibidor de un factor de angiogénesis, tal como una molécula de anticuerpo anti-VEGF, e inhibidor de factores de desactivación de células T, tal como una molécula de anticuerpo anti-CTLA-4.

17. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la molécula de anticuerpo es un agonista, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende CD40, GITR, OX40, CD27 y 4-1BB.
18. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un adenovirus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un diluyente o portador.
19. Un método para generar un adenovirus competente en la replicación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende la etapa de insertar un polinucleótido que codifica una proteína B7 en un adenovirus oncolítico.



BANDEJA DE ENTRADA >

NC2017/0010831 - Patente PCT - Discutir el asunto

[Salir](#)

Información	Discusión	
	Título	Examen de Fondo Patente solicitado
NC2017/0010831	Fecha de creación	15 jul 2019
Patente PCT	Estado	Cerrado
ADENOVIRUS	Mensajes	
ONCOLÍTICO QUE	creacionescastellanosyco - 15 jul 2019	
CODIFICA UNA	El Examen de Fondo de la Patente es solicitado	
PROTEÍNA B7		
Requerimiento de Examen de Fondo		

Cra 13 No. 27-00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 PBX: (571)5870000 . Call center: (571)5920400 Línea gratuita nacional 01800-910165

www.sic.gov.co . e-mail: contactenos@sic.gov.co . Bogotá D.C. - Colombia.

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2019

Cerrar

Reivindicaciones

1. Un adenovirus oncolítico de replicación competente del grupo B con selectividad para células cancerosas, caracterizado porque el adenovirus comprende un transgen bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgen comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 y donde dicho transgén está ubicado entre el sitio de reconocimiento de codón-poliA de parada del gen L5 del adenovirus y el sitio de reconocimiento de codón-poliA de parada del gen E4 de adenovirus, en el que dicho transgén está bajo el control del promotor posterior mayor endógeno.
2. Un virus oncolítico competente para la replicación según la reivindicación 1, en el que la proteína B7 se selecciona del grupo que consiste en B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7 -H5 y B7-H6
3. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la proteína B7 es B7-1.
4. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la proteína B7 tiene una secuencia como se expone en SEQ ID NO:11.
5. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el virus es un virus quimérico.
6. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la estructura del virus es enadenotucirev.
7. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el virus tiene a formula (I):

5'ITR-B₁-B_A-B₂-B_X-B_B-B_Y-B₃-3'ITR (I)

B₁ comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B₂ es un enlace o comprende E3 o un transgen;

B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, un transgen o ambos;

B_B comprende L5;

B_Y comprende el transgen que codifica la proteína; y

B₃ es un enlace o comprende E4.

8. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el gen transgénico que codifica la proteína comprende una secuencia de la transmembrana, como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 2 y 91 a 95.
9. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende además un segundo transgen que codifica una citoquina o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.
10. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende un segundo y tercer transgen, que codifica una citoquina y / o una quimiocina seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 MIP-1 alfa, IL -8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.
11. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el transgén comprende una secuencia tal como se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 12 a 15.
12. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque una combinación de citocina y quimiocina es codificada por el virus seleccionado a partir del grupo que comprende Mip1 α y ligando Flt3, y Mip1 α e IFN α .
13. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el virus codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma.
14. Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación

- 13, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende una secuencia de la transmembrana o anclaje de GPI de manera que es una forma anclada a la membrana celular o un dominio de la transmembrana, por ejemplo, a partir de un receptor PDGF.
- 15.** Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque el anticuerpo o molécula del fragmento de anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno CD3 anti-humano.
- 16.** Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la molécula de anticuerpo es un inhibidor, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende un inhibidor de un factor de angiogénesis, tal como una molécula de anticuerpo anti-VEGF, e inhibidor de factores de desactivación de células T, tal como una molécula de anticuerpo anti-CTLA-4.
- 17.** Un virus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la molécula de anticuerpo es un agonista, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que comprende CD40, GITR, OX40, CD27 y 4-1BB.
- 18.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un adenovirus oncolítico de replicación competente de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un diluyente o portador.
- 19.** Un método para generar un adenovirus competente en la replicación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende la etapa de insertar un polinucleótido que codifica una proteína B7 en un adenovirus oncolítico.