

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2019/0001060

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN FRAGMENTO RECOMBINANTE DE REELINA O UN FRAGMENTO DE EMPALME DE REELINA INSERTADO EN UN VECTOR VIRAL

Solicitante: UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA

Fecha de solicitud: 1 de febrero de 2019

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

JOSE ANDRES RINCON USCATEGU, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 200971, notificado por fijación en lista el 15 de mayo de 2020 y para el que pedí plazo el 11 de agosto de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. La materia de la antigua reivindicación 1 se ha dividido en las reivindicaciones 1, 3 y 5 que enseñan modalidades preferidas de la composición de vector viral que expresa una proteína de fusión recombinante de repetición de Reelina en la cual el N-terminal de la repetición de Reelina es ya sea R3, R4, R5 o R6 codificado por las secuencias de nucleótidos de SEQ ID No. 2, 3, 4 ó 5 respectivamente;

2. Se ha incluido la nueva reivindicación 10. El soporte de esta inclusión se encuentra a lo largo de la descripción y por ejemplo en la línea 31 de la página 15 y la figura 10 de la Descripción.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Respondiendo a la observación del Examinador sobre la supuesta falta de relación entre en el título de la presente solicitud y el título de la misma, se desea poner de presente que es deseo del solicitante modificarlo como sigue: ***“Composición que comprende un fragmento recombinante de reelina o un fragmento de empalme de reelina insertado en un vector viral”***. Así, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. De acuerdo con el punto de vista del Examinador, las reivindicaciones 1 a 3 no eran concisas porque supuestamente caracterizaban de manera redundante que la composición reclamada.

Sobre este particular deseo poner de presente que el Solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han incluido en reivindicaciones independientes 3 y 5 las modalidades preferidas de la antigua reivindicación 1. Así, las nuevas reivindicaciones reclaman de manera concisa la materia que se desea proteger y, por tanto, esta objeción debe entenderse como superada.

2. La reivindicación 1 fue considerada como poco clara porque supuestamente no definía la composición reclamada en términos de sus características técnicas esenciales. El Examinador además consideró que debía incluirse dentro de esta reivindicación que esta comprende un vector viral de Reelina bajo el control de un promotor CMV.

Respecto a esta objeción, deseo respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre la nueva reivindicación 1, en la cual se ha incluido que el objeto reclamado es *“una composición de vector viral que expresa una proteína de fusión recombinante de repetición de Reelina”* en donde además se ha incluido el SEQ ID NO que codifica para el polipéptido N-terminal de la repetición R3 de Reelina. En este sentido, la nueva reivindicación 1 es clara y comprende todas las características técnicas esenciales para que una persona con conocimientos en el área técnica pueda reproducirla.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento titulado “*Reelin, Integrin and Dab1 Interactions during Embryonic Cerebral Cortical Development*” que se relaciona con un estudio en donde se afirma que la $\alpha 3\beta 1$ integrina puede asociarse con la región N-terminal de la Reelina. La Reelina reguló la proteína adaptadora intracelular Dab1, la cual puede asociarse con el complejo receptor $\alpha 3\beta 1$ integrina. En consecuencia, los déficits en la capacidad de captar señales posicionales como la Reelina, que están presentes a lo largo de la ruta migratoria, pueden en parte ser la causa del desplazamiento de las neuronas en la corteza cerebral en ratones mutantes con $\alpha 3$ integrina (Resumen - Introducción).

2. D2, referido al documento US6323177 titulado “*Interaction of reelin with very low density lipoprotein (VLDL) receptor for screening and therapies*” que divulga la interacción entre la Reelina y el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto permite el desarrollo de un sistema de ensayo conveniente para la unión al receptor que es adaptable para los moduladores de detección (agonistas y antagonistas) de la interacción entre la Reelina y el receptor VLDL o receptores similares (Resumen).

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador argumenta que la materia objeto de protección por la presente solicitud de patente no es novedosa porque las características técnicas esenciales contenidas en la reivindicación 1 original habían sido previamente divulgadas por D1 (Schmid R. S. *et al.*; Cerebral cortex. “*Reelin, Integrin and Dab1 Interactions during Embryonic Cerebral Cortical Development*”, octubre de 2005, en lo sucesivo denominado como *Schmid*) en la página 1633, col. 1, párr. 2.

Específicamente, el Examinador afirma que *Schmid* describe repeticiones de fragmentos de Reelina R3-R6, R3 y R6 como los que se reclaman en la presente invención (véase más adelante la FIG. 1A). Sin embargo, respetuosamente diferimos de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

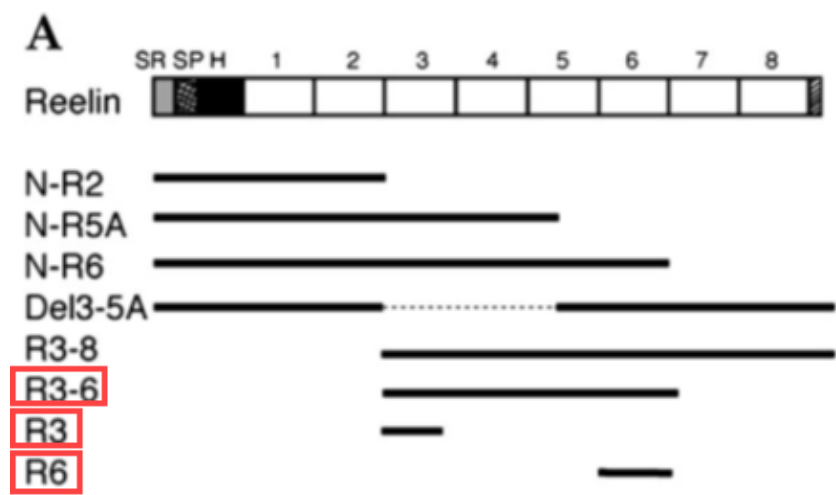
Schmid únicamente señala la ausencia de unión de la repetición de Reelina R3, R6 y R3-R6 (es decir, R3-R4-R5-R6, ver FIG. 1A de *Schmid*) a fragmentos de integrina $\alpha 3$. En la página 1633, col. 1, párr. 2, de *Schmid* se establece que:

“Para obtener un medio acondicionado enriquecido con Reelina o fragmento de Reelina, las células 293T se transfectaron con constructos de

Reelina que codifican ya sea Reelina de longitud total (pCrl; un regalo del Dr. T. Curran) o diferentes segmentos de Reelina (N—R2, N—R5A, N—R6, DelR3—R5A, R3—R6, R3—R8, R3 y R6; un regalo del Dr. Afi; **Jossin et al., 2003**). ...

...Para los diferentes constructos de segmento de Reelina, R indica dominios de repetición de Reelina, N denota N-terminus y Del indica la eliminación de una región determinada. N--R2 contiene la región N-terminus de Reelina hasta la segunda repetición de Reelina, mientras que N--R5A y N--R6 son hasta la quinta y sexta repetición de Reelina, respectivamente. DelR3--R5A carece de repeticiones de Reelina 3--5. **R3--R6 y R3--R8 contienen solamente las repeticiones 3--6 y 3--8, respectivamente. R3 y R6 sólo contiene la repetición 3 o la repetición 6, respectivamente.** Los fragmentos de Reelina de las regiones de repetición de Reelina (R3, 6, 3--6, 3--8) fueron etiquetados con myc". (Énfasis añadido)

La Figura 1A de Schmid muestra



La página 627, col 1 de **Jossin et al. (2003)**, ¹ citado por Schmid y adjunto al presente memorial, caracteriza las diferentes repeticiones de Reelina de la siguiente manera:

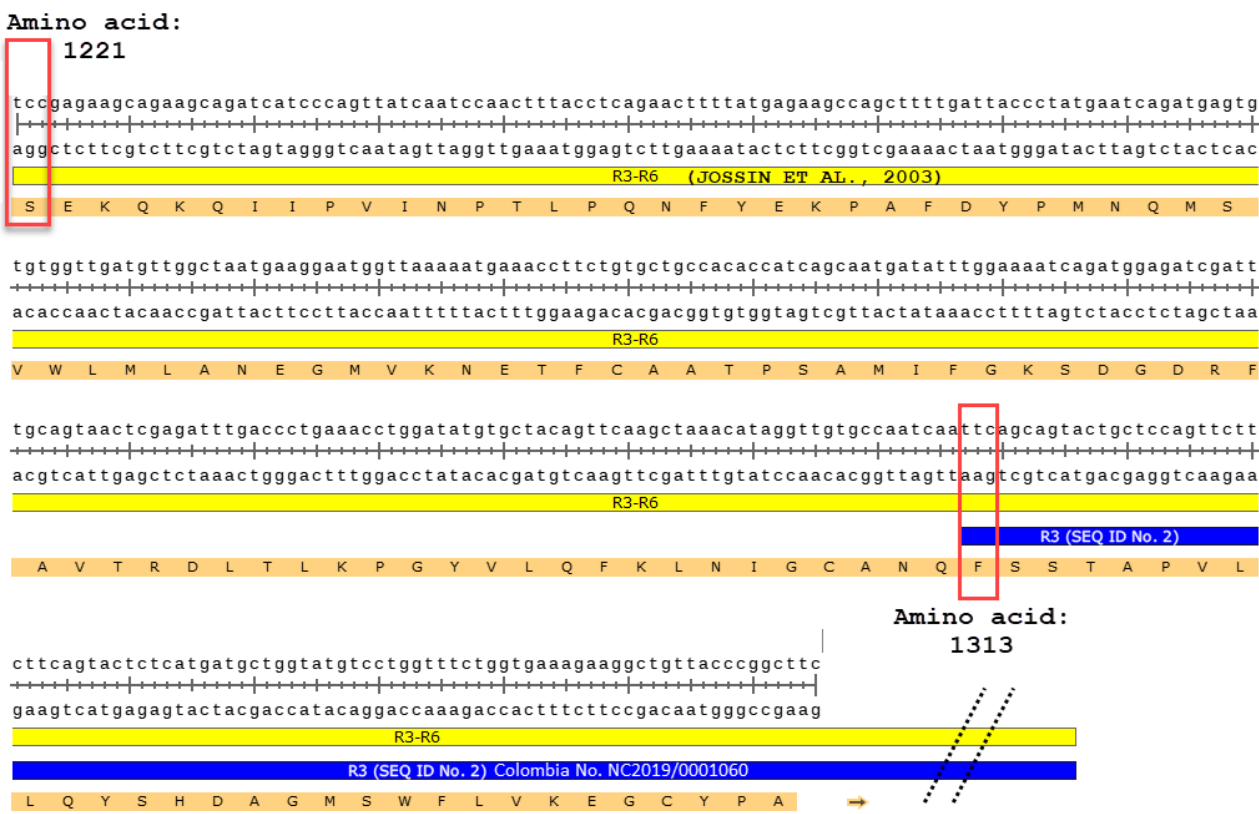
“La organización de la proteína Reelina es la siguiente (D'Arcangelo et al., 1995). La secuencia comienza con un péptido señal de 25-27 residuos, seguido de una región con similitud con F-espondina (aminoácidos 27–190). Una región única entre los aminoácidos 191 y 500 es seguida por una sucesión de ocho repeticiones (1–8) de 300–350 aminoácidos (1, residuos 501–860; 2, 861–1220; **3, 1221–1596**; 4, 1597–1947; 5, 1948–2314; 6, **2315–2661**; 7, 2662–3051; 8, 3052–3428). Cada repetición de Reelina contiene un motivo EGF en su centro, el cual divide las repeticiones en dos

¹ Jossin et al. Cerebral Cortex Jun 2003;13:627–633 (ver adjunto)

sub-repeticiones, A y B, que muestran una débil similitud entre sí. La proteína termina con un estiramiento básico de 33 aminoácidos (3429–3461)”. (Énfasis añadido)

A continuación, se muestra una comparación de la secuencia de aminoácidos N-terminal de R3 en el R3-R6 de *Schmid* y la de la R3 de la presente solicitud, que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 2:

Región amino terminal de la repetición R3 de Reelina



El aminoácido N-terminal de la repetición R3-R6 de Reelina de *Schmid/Jossin* es el aminoácido 1221 de la Reelina de longitud total. Por el contrario, la repetición R3 de Reelina de la presente solicitud dentro de R3, R3-R4, R3-R5 y R3-R6 comienza en el aminoácido 1313 de la Reelina de longitud total. Por lo tanto, la repetición R3 de Reelina de la presente solicitud tiene un truncamiento N-terminal de 92 aminoácidos en comparación con los fragmentos R3 y R3-R6 de *Schmid*.

En consecuencia, la invención reivindicada es novedosa sobre *Schmid* porque:

- (1) *Schmid* no enseña vectores virales que expresen una proteína de fusión recombinante de repetición de Reelina,
- (2) *Schmid* no revela una proteína de fusión de repetición de Reelina que comprende:

- un polipéptido N-terminal de la repetición R3 de Reelina codificado por una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 2 (donde el aminoácido N-terminal de la repetición R3 de Reelina se encuentra en la posición 1313),
- un polipéptido N-terminal de la repetición R4 de Reelina codificado por una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 3, o
- un polipéptido N-terminal de la repetición R5 de Reelina codificado por una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 4, y

(3) *Schmid* no describe una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de fusión recombinante de repetición de Reelina eficaz para activar la señalización del receptor ApoER.

En este sentido considero importante resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.² Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) *Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

En particular, resulta claro que la materia reclamada por la presente solicitud no puede ser de ninguna forma anticipada por las enseñanzas de D1 por lo tanto dicha solicitud es novedosa frente al arte previo citado.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Según el Examinador, la invención reclamada en la reivindicación 5 era obvia a la vista de las enseñanzas combinadas de *Schmid* y la Patente Estadounidense No 6,323,177 (denominada en lo sucesivo como patente '177). Respetuosamente no compartimos esta opinión por las siguientes razones.

Schmid no enseña vectores virales que expresan las proteínas de fusión de repetición de Reelina de la invención reclamada, mientras que la patente '177 enseña AAVs como un vector viral para la expresión de Reelina. Sin embargo, no existe enseñanza alguna en la patente '177 que pudiera remediar las deficiencias de *Schmid*.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

³ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

Además, la nueva reivindicación 10 requiere que la composición del vector viral exprese una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de fusión recombinante de repetición de Reelina eficaz para activar la señalización del receptor ApoER. Ninguna de las referencias citadas por el Examinador enseña o sugiere que los fragmentos de repetición de Reelina de la invención reclamada puedan activar la señalización de Reelina. En consecuencia, la invención reivindicada no es obvia a la vista de *Schmid* y de la patente '177.

Teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían suficiente para que una persona versada en la materia llegara a la composición de vector viral reclamada, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Finalmente, quisiera señalar que los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o "*análisis hindsight*" porque aunque D1 menciona algunas características, D2 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D1 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **10** reivindicaciones;
2. Anexo 1: La actividad de cada fusión recombinante de repetición de Reelina en el ensayo de luciferasa ApoER2 descrito en el Ejemplo 3;
3. Anexo 2: en las Figuras 10 y 11 de la Descripción;
4. Jossin et al., 2003. Citado por *Schmid*;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

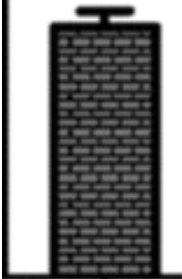
C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

APÉNDICE III

Luciferase Assay

EXAMPLE	FIGURE	ASSAY	FL RLN	NR2	R3	R4+R6	R3+R5	R3+R6	R3-R4	R3-R5	R3-R6	R4-R5	R4-R6	R5-R6
1	-	EXPRESSION IN HEK293 CELLS	X											
2	-	GENERATION OF AAV5 or AAV9 VIRIONS			X		X	X		X				
3	10, 11, 12	APOER2 LUCIFERASE FRAGMENT COMPLEMENTATION ASSAY		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4	13	APOER RECEPTOR ACTIVATION AKT, pAKT, pERK1/2, tERK, ApoER2 (3326)									X			
	14	APOER RECEPTOR ACTIVATION (pERK1/2, tERK) pERK1/2	X +++	X -			X +++	X +++			X ++			
5	15, 16	DAB-1 PHOSPHORYLATION DAB1-VLDLR, DAB1-APOER	X -											
	17, 18	DAB-1 PHOSPHORYLATION HIPPOCAMPAL SLICES									X +			
6	20	REELIN ENHANCES NMDAR CURRENTS THROUGH POSTSYNAPTIC MECHANISMS	X											
	21	CAI GLUTAMATERGIC POTENTIATION INCREASED mEPSCNMDA AMPLITUDE	X											
	22	ENHANCED SURFACE GLUR1 EXPRESSION TOTAL / SURFACE NR2A EXPRESSION	X											
	23	HIPPOCAMPAL NEURON DENDRITIC SPINE DENSITY	X											
7	26	ASSOCIATIVE LEARNING AND SPATIAL LEARNING FEAR CONDITIONING MORRIS WATER MAZE	X											
8	28, 29, 30	RESCUE OF LTP DEFICIT IN TG2576 MICE	X								X			
9	31, 32, 33	TRAUMATIC BRAIN INJURY EBST, FORELIMB AKINESIA, PAW GRASP TESTS	X											
10	37	APOER2 EXPRESSION									X			



nr3&5

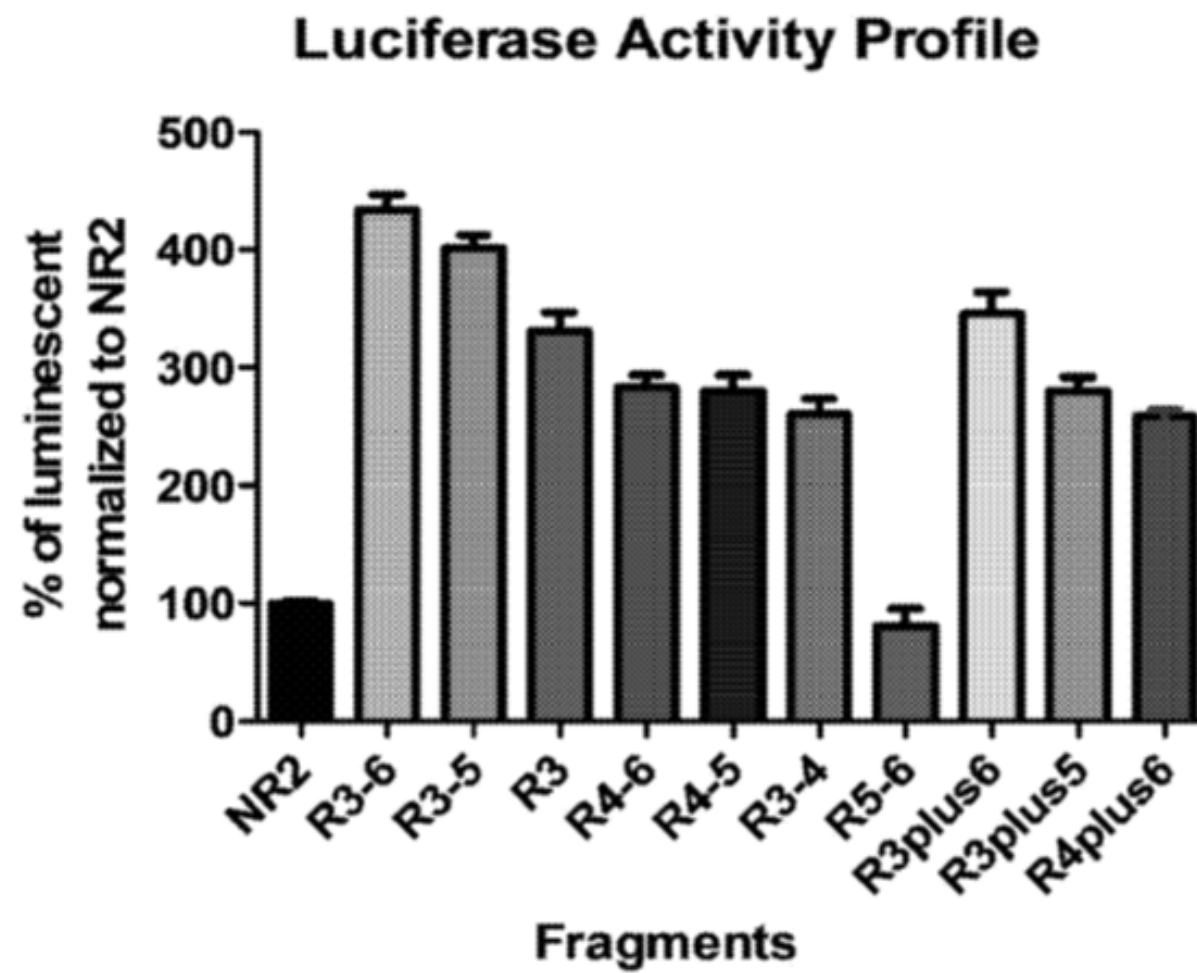


Fig. 10

FIG. 11