

P-2018/16222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0012082**Solicitud de patente a nombre de **RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL, domiciliada en Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **890** notificado electrónicamente el 02 de febrero de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 28 de abril de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dieciseis (16) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones realizadas se presentan a continuación:

1.1 Se ha modificado la reivindicación 1, eliminando la referencia al porcentaje de identidad e incluyendo otras características con el fin de dar mayor claridad a la presente invención.

1.2 Se ha modificado la reivindicación 2, definiendo la secuencia de aminoácidos que codifica el β -sarcoglicano y haciéndola dependiente de la reivindicación 1, con el fin de definir la materia a proteger.

1.3 Se modificó la reivindicación 3 para ser dependiente de las reivindicaciones 1 y 2.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

3. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuenta con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además sigue las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

3.1 El examinador indica en el Oficio: *La reivindicación 1 carece de sustento porque menciona "al menos 95 % idéntica a la SEQ ID NO: 1", sin que se evidencie en el capítulo descriptivo el desarrollo de variantes y pruebas técnicas, que correspondan con dicha variación en el porcentaje de identidad (...)"*. En este respecto, y como se indicó previamente, se ha modificado la reivindicación 1, eliminando la referencia al porcentaje de identidad e incluyendo otras características con el fin de dar mayor claridad a la presente invención. El soporte para dichas modificaciones se puede encontrar en la solicitud PCT.

3.2 El examinador ha indicado *"La reivindicación 2 no es clara porque menciona 'una secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano que es al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 2'. Se sugiere modificar la redacción de manera que quede claro la SEQ ID NO de la secuencia de polinucleótido que codifica la SEQ ID NO: 2."*. En este respecto, se llama la atención del examinador respecto a dicha objeción ya que la reivindicación 2 presentada el 8 de septiembre de 2020 en respuesta a la primera acción oficial, no describe las características mencionadas por el examinador. Por tanto, se solicita amablemente retirar dicha objeción ya que no procede.

3.3 Además, el examinador indica *"La reivindicación 2 carece de sustento porque no define la secuencia de polinucleótido que codifica la SEQ ID NO: 2, la reivindicación incluiría múltiples secuencias que exceden lo desarrollado y obtenido en el capítulo descriptivo, donde únicamente se evidencia la SEQ ID NO: 1. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes"* y *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un vector AAV recombinante (...)"*. En este respecto y como se indicó previamente, se ha modificado la reivindicación 2, definiendo la secuencia de aminoácidos que codifica el β -sarcoglicano y haciéndola dependiente de la reivindicación 1, con el fin de definir la materia a proteger y así superar las objeciones del examinador.

3.4 Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciseis (16) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Novedad

El examinador establece que las reivindicaciones 2, 4 a 7 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento Pozsgai E. *et al* (D1).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está *"comprendida"* en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en el documento D1 de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y
- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

De acuerdo con lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador.**

D1 es un resumen que describe un vector AAV8 que comprende un gen de β -sarcoglicano de codón optimizado dirigido por el promotor tMCK. Sin embargo, D1 no proporciona una única secuencia de nucleótidos para el vector AAV8 descrito, y mucho menos la SEQ ID NO: 1 específica en la reivindicación 1.

El examinador asume que el vector de D1 tiene la misma secuencia que la mencionada en las reivindicaciones. Desafortunadamente, tal suposición está fuera de lugar. Excepto la metionina y el triptófano, cada aminoácido puede codificarse mediante 2-6 codones de ADN alternativos diferentes. Por ejemplo, el aminoácido arginina puede codificarse mediante cualquiera de los siguientes codones: CGT, CGC, CGA, CGG, AGA y AGG; y el aminoácido leucina puede codificarse mediante cualquiera de CTT, CTC, CTA, CTG, TTA y TTG. Dado que la proteína β -sarcoglicano abarca 318 aminoácidos, el número de secuencias optimizadas alternativas que codifican la misma proteína es más de millones. Además, la optimización de codones es un proceso para mejorar la expresión génica

acomodando el sesgo de codones del organismo objetivo según lo determinado por varios algoritmos. Aquí, D1 no enseña ni sugiere una secuencia de nucleótidos que refleje el 95% de SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, ni sugiere un conjunto de algoritmos que generarían una secuencia incluso remotamente parecida a la secuencia de nucleótidos citada.

Por lo tanto, de ninguna manera un experto en la materia tomaría D1 para enseñar o sugerir todos y cada uno de los nucleótidos de la secuencia de ADN mencionada en la reivindicación 1, de la cual depende la reivindicación 2 modificada, dada la enorme cantidad de secuencias de codones optimizados que pueden codificar una sola proteína. En el mejor de los casos, D1 es una referencia citada no habilitante de modo que, por falta de enseñanza sobre algoritmos o variables específicos, el experto en la materia estaría lejos de permitirse encontrar la secuencia optimizada de codones particular en la reivindicación 1.

Es incorrecto que el examinador suponga que las entidades en las referencias citadas tienen la misma secuencia de nucleótidos que se enumeran en las reivindicaciones pendientes. Para que un documento se anticipe a una reivindicación, debe apuntar inequívocamente a la invención y permitir la reivindicación. Sin una enseñanza específica de la secuencia del rAAV, es imposible que D1 enseñe a un experto en la técnica cómo hacer y usar la secuencia de ácido nucleico mencionada en la reivindicación.

De acuerdo con lo anterior, puede concluirse que las reivindicaciones de la presente invención son novedosas con respecto a D1.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1, 3, 8 a 16 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos Pozsgai E. *et al* (D1) US5672694 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Como se explicó anteriormente, estas reivindicaciones no están anticipadas por las descripciones de D1, y esta referencia no enseña ni sugiere la reivindicación de la secuencia de nucleótidos mencionada.

El examinador también citó a D2 por la enseñanza de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína β -sarcoglicano. D2 enseña una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína β -sarcoglicano que es 75% idéntica a la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 que se reclama en la reivindicación 1. Adjunto a este memorial se presenta la alineación de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 que se indica en la reivindicación 1 versus la SEQ ID NO: 1 de D2. Como se describió previamente, las referencias citadas no enseñan ni sugieren la secuencia de codones optimizados indicada en la reivindicación 1 modificada.

Resultados Inesperados

Los estudios clínicos en los que se ha administrado el AAV recombinante (rAAV) a sujetos humanos han demostrado una mejora de la función muscular en pacientes con distrofia muscular de cinturas 2E en una prueba cronometrada de 100 m. No hay razón para que un experto en la materia espere una mejora de la función muscular en sujetos humanos basándose en las enseñanzas de D1 y D2. Estos estudios están publicados en la Publicación Intencional No. WO 2020/176614.

Un rAAV que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 se administró una sola vez mediante una infusión sistémica a través de una vena periférica a una cohorte de sujetos de 4 a 15 años de edad que tenían una mutación confirmada del β -sarcoglicano (SGCB) en ambos alelos, fueron negativos para los anticuerpos AAVrh74 y > 40% de prueba normal de 100 metros de marcha. Cada uno de los sujetos recibió una dosis de 5×10^{13} vg/kg. Sesenta días después de la dosis, se realizaron biopsias musculares con aguja en los músculos tibial anterior y bíceps con la anestesia adecuada bajo el asesoramiento del anestesiólogo (o anestesista). Las biopsias pueden realizarse

bajo la guía de un ultrasonido. Cada sujeto recibió 1 mg/kg de prednisona 1 día antes de la transferencia del gen, y se le aplicó la dosis durante 30 días.

Todos los sujetos a los que se administró el rAAV estaban bien en el momento de la prueba. Todos los sujetos siguieron evolucionando bien hasta 9 meses después de la inyección. Hubo un acontecimiento adverso grave en este estudio, en el que un sujeto mostró una elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina tras la interrupción de los esteroides. Este acontecimiento se resolvió con un aumento de los esteroides. Dos de los sujetos presentaron una elevación de las enzimas hepáticas que se resolvió con un aumento de los esteroides y estos niveles volvieron a la línea base.

Se utilizaron biopsias musculares con aguja del tibial anterior y del bíceps para cuantificar la expresión del transgén comparando la línea base con el día 60. El criterio de valoración primario fue una expresión $\geq 20\%$ de la proteína SGCB. Si la expresión de SGCB es $\geq 50\%$ por encima de la línea base en todos los sujetos tratados, no se aumentará la dosis. Si la expresión de SGCB es $< 50\%$ en todos los sujetos tratados, la dosis se escalará a 2×10^{14} vg/kg para la Cohorte 2 y los sujetos con placebo. Las biopsias de 2 años después del tratamiento se harán en el mismo músculo(s) que las biopsias de referencia, cuando sea posible. Todas las muestras de biopsia fueron cegadas y codificadas por el director del laboratorio con un código generado por ordenador. La cuantificación de la expresión se realizó mediante estudios de inmunofluorescencia directa y Western Blot de las biopsias musculares. Se utilizará el software automatizado Bioquant® para cuantificar el número de fibras musculares que expresan SGCB. Los datos demográficos de referencia se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

Sujeto	Edad (Años)	Niveles de CK en la Línea base (U/L)
1	13	10,727
2	4	12,826
3	13	10,985

La Figura 1 adjunta a este memorial proporciona imágenes representativas que demuestran una robusta expresión de SGCB en los músculos de los tres sujetos 8 semanas después de la administración del vector. La Tabla 2, a continuación, proporciona la intensidad media y el porcentaje de fibras SGCB-positivas en cada sujeto.

La intensidad media de la tinción inmunohistoquímica para toda la cohorte fue del 47% y el porcentaje medio de fibras SGCB-positivas fue del 51%. La Figura 2 adjunta a este memorial muestra un Western Blot que demuestra la detección de la expresión de β -sarcoglicanos en los tres sujetos 90 días después de la administración del vector. Los datos de Western Blot demuestran que la transferencia del gen proporciona β -sarcoglicano en toda su longitud. La cuantificación por Western Blot se proporciona en la Tabla 3, que demuestra que la expresión media de la proteína β -sarcoglicano es de aproximadamente un 36,1% de aumento en comparación con lo normal.

Tabla 2 - Inmunohistoquímica

Sujeto	Intensidad Media	Porcentaje de Fibras SCGB-Positivas
1	47%	63%
2	57%	49%
3	38%	42%
PROMEDIO	47%	51%

Tabla 3 – Western Blot

Sujeto	Expresión Media de Beta-Sarcoglicano (N=3) vs. Normal
1	34.7%
2	39.2%
3	34.5%
PROMEDIO	36.1%

La presencia de secuencias de ADN específicas del artículo de prueba se examinó mediante un ensayo de PCR cuantitativa (qPCR) en tiempo real en las biopsias musculares recogidas. Una señal positiva es cualquier cosa igual o mayor que 100 copias de ADN monocatenario/ μ g de ADN genómico detectado. En las biopsias musculares se detectó una media de 8,4E+04 copias de vector/ μ g de ADN, y 0,6 copias por núcleo.

La presencia del complejo sarcoglicano en cada sujeto también fue investigada. Como se determinó por Western Blot, la expresión media de micro-distrofina fue 36% de lo normal (n=3). Además, la expresión de alfa-sarcoglicano fue cuantificada por inmunohistoquímica. La Figura 3 adjunta a este memorial demuestra que la expresión

de beta-sarcoglicano en los sujetos reguló el complejo de sarcoglicano como se indica por la expresión de alfa-sarcoglicano.

Se analizaron los niveles de creatina quinasa (CK) en la sangre de los sujetos. Como se muestra en la Tabla 4, hubo una reducción media de aproximadamente el 82% en los niveles de CK en los sujetos.

Tabla 4

Sujeto	Edad	Niveles de CK (U/L) en					
		Línea Base	Día 30	Día 60	Día 90	Día 180	Día 270
1	13	10,727	619	2257	1135	1553	2300
2	4	12,826	4795	910	2159	5070	2665
3	13	10,985	687	2061	2392	10,055	1295

El tratamiento con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB proporcionó a los pacientes una mejora demostrable en la prueba de los 100 metros cronometrados en sólo un periodo de 3 meses tras la transferencia del gen (Figura 4 adjunta a este memorial). Las pruebas de marcha cronometrada, como la prueba de 100 metros cronometrados, se utilizan para medir la función en sujetos con una distrofia muscular. La prueba de este estudio midió el rendimiento inicial de los pacientes en comparación con su rendimiento después del tratamiento. La Figura 5 adjunta a este memorial muestra el cambio porcentual medio con respecto a la línea base en tres sujetos durante los tres primeros meses después de la transferencia genética. Los datos muestran que hubo un incremento medio superior al 15% respecto a la línea base después de 3 meses, lo que demuestra la mejora de la función motora tras la transferencia del gen β -sarcoglicano.

El tratamiento con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB proporcionó a los pacientes una mejora demostrable y nueve meses después de la administración sistémica de scAAVrh.74.MHCK7.hSGCB. Tres pacientes participaron en el estudio funcional. Por ejemplo, en una prueba cronometrada de 100 m, en la línea base (antes de la administración) uno de los pacientes tenía una extensión y flexión de la cadera limitadas al correr los 100 m. Sin embargo, a los 9 meses después de la administración, el mismo paciente mostró una mejora en la extensión y flexión de la cadera y una mayor velocidad al correr.

Además, en la prueba de control del tronco, otro paciente mostró una mejora en la prueba de tiempo de subida 9 meses después de la administración. En la línea base o

antes de la administración, los sujetos mostraron un pobre control del tronco, pero esto también mejoró 9 meses después de la administración. Además, en la prueba de sentarse, se pidió a los pacientes que se incorporaran desde la posición de sentado. El paciente restante, por ejemplo, mostró un tiempo de levantamiento más corto 9 meses después de la administración en comparación con el anterior. Estos datos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Sujeto	Evaluación	NSAD (Δ)	Tiempo de levantarse (seg)	4 Escaleras arriba (seg)	100 m (seg)	10 m (seg)
1	Línea Base	40	5.0	2.4	49.3	5
	Día 270	41	4.1	2.3	43.2	4.5
2	Línea Base	41	3.5	2.8	49.9	5.2
	Día 270	47	3.0	1.9	48.6	4.3
3	Línea Base	48	1.5	1.6	59.3	3.4
	Día 270	54	1.2	1.3	48.4	3.2

Un estudio de historia natural emparejado por edad comparó el cambio desde la línea base en la NSAD, aquí denotada como "Evaluación de la Estrella del Norte para Distrofias Musculares de Cinturas", para sujetos no tratados (denotados como sujetos de historia natural; ver Tabla 6) y sujetos administrados con scAAVrh74.MHCK7.hSGCB. Como se muestra en las Figuras 6A-C adjuntas a este memorial, los sujetos de la historia natural tuvieron una disminución constante en el cambio de NSAD durante 200 días, mientras que los sujetos tratados mostraron una mejora constante en el cambio de NSAD durante 270 días (Figuras 6A y 6C), mientras que el sujeto tratado mostró una mejora constante en el cambio de NSAD durante 270 días (Figura 6B).

Tabla 6

Sujeto	Edad (años)
1	5
2	12
3	10
4	9
5	9

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas como se describen en la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 16, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- Alineación de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 indicada en la reivindicación 1 frente a la SEQ ID NO: 1 de D2.
- Figuras 1 a 6
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un vector AAV recombinante, caracterizado porque comprende una secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano, en donde la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 y en donde la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano se liga operablemente a un elemento de control de músculo específico y el polinucleótido.

2. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el β -sarcoglicano comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

3. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la secuencia de polinucleótido que codifica β -sarcoglicano comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1.

4. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el vector es del serotipo AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV13 o AAV rh.74.

5. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque la secuencia de polinucleótido se liga operablemente a un elemento de control de músculo específico.

6. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es elemento del gen actina esquelético humano, elemento del gen actina cardiaco, factor mef potenciador de enlace específico de miocito, creatina cinasa muscular (MCK), MCK truncado (tMCK), cadena pesada de miosina (MHC), MHCK7, C5-12, elemento potenciador de creatina cinasa murina, elemento del gen c de troponina de contracción rápida esquelético, elemento del gen c de troponina cardiaco de contracción lenta, el elemento del gen i de troponina de contracción lenta, factores nucleares inducibles por hipoxia, elemento inducible por esteroide o elemento de respuesta al glucocorticoide (gre).

7. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es el promotor MCK truncado (tMCK).

8. El vector de AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el promotor MCK truncado (tMCK) comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 6.

9. El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico es el promotor MHCK7.

10. El vector de AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el promotor MHCK7 comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 4.

11. El vector de AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos el 95% idéntico a la SEQ ID NO: 3.

12. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 3.

13. El vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 5.

14. Una composición, caracterizada porque comprende el vector AAV recombinante de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque comprende un segundo vector AAV recombinante que comprende la secuencia de nucleótidos miR-29.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el segundo rAAV comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 9 o la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 8.

Score		Expect	Identities	Gaps	Strand
655 bits(725)		0.0	724/961 (75%)	8/961 (0%)	Plus/Plus
SEQID	1	ATGGCAGCAGCAGCCGCCGCGAGCCGCCGAGCAGCAGTCAAG---CAATGGACCAGTGAAA	57		
D2	10	ATGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTGCAGAACAGCA--AAGTTCCAATGGTCCTGTAAAG	66		
Query	58	AAATCAATGAGAGAAAAAGCCGTCGAGAGGAGATCAGTGAATAAGGAGCACAAACAGCAAT	117		
Sbjct	67	AAGTCCATGCGTGAGAAGGCTGTTGAGAGAAGGAGTGTCAATAAAGAGCACAAACAGTAAC	126		
Query	118	TTCAAAGCCGGCTACATCCCTATTGACGAAGATCGCCTGCATAAGACAGGCCTGAGGGGG	177		
Sbjct	127	TTTAAAGCTGGATACATTCCGATTGATGAAGATCGTCTCCACAAAACAGGGTTGAGAGGA	186		
Query	178	CGCAAAGGAAACCTGGCAATCTGCGTCATCATTTCTGCTGTTTTATCCTGGCCGTGATTAAT	237		
Sbjct	187	AGAAAGGGCAATTTAGCCATCTGTGTGATTATCCTCTTGTTTTATCCTGGCTGTCATCAAT	246		
Query	238	CTGATCATTACTCTGGTGATTGTTGGGCTGTCATCCGCATTGGCCCCAAACGGGTGTGACTCT	297		
Sbjct	247	TTAATAATAACACTTGTTATTTGGGCCGTGATTTCGCATTGGACCAAATGGCTGTGATAGT	306		
Query	298	ATGGAGTTCCACGAAAGTGGCCTGCTGCGATTTAAGCAGGTGTCCGATATGGGGGTCATC	357		
Sbjct	307	ATGGAGTTTCATGAAAGTGGCCTGCTTCGATTTAAGCAAGTATCTGACATGGGAGTGATC	366		
Query	358	CATCCACTGTACAAATCTACTGTCGGCGGGCGGAGAAACGAGAATCTGGTGATCACCGGG	417		
Sbjct	367	CACCTCTTTATAAAAGCACAGTAGGAGGAAGGCGAAATGAAAATTTGGTCATCACTGGC	426		
Query	418	AACAATCAGCCCATTGTGTTCCAGCAGGGAACCACAAAGCTGTCTGTGAAAACAATAAA	477		
Sbjct	427	AACAACCAGCCTATTGTTTTTCAGCAAGGGACAACAAAGCTCAGTGTAGAAAACAACAA	486		
Query	478	ACATCAATCACTAGCGACATTGGCATGCAGTTCTTTGATCCCCGGACCCAGAATATCCTG	537		

[illegible]

Figure 1A

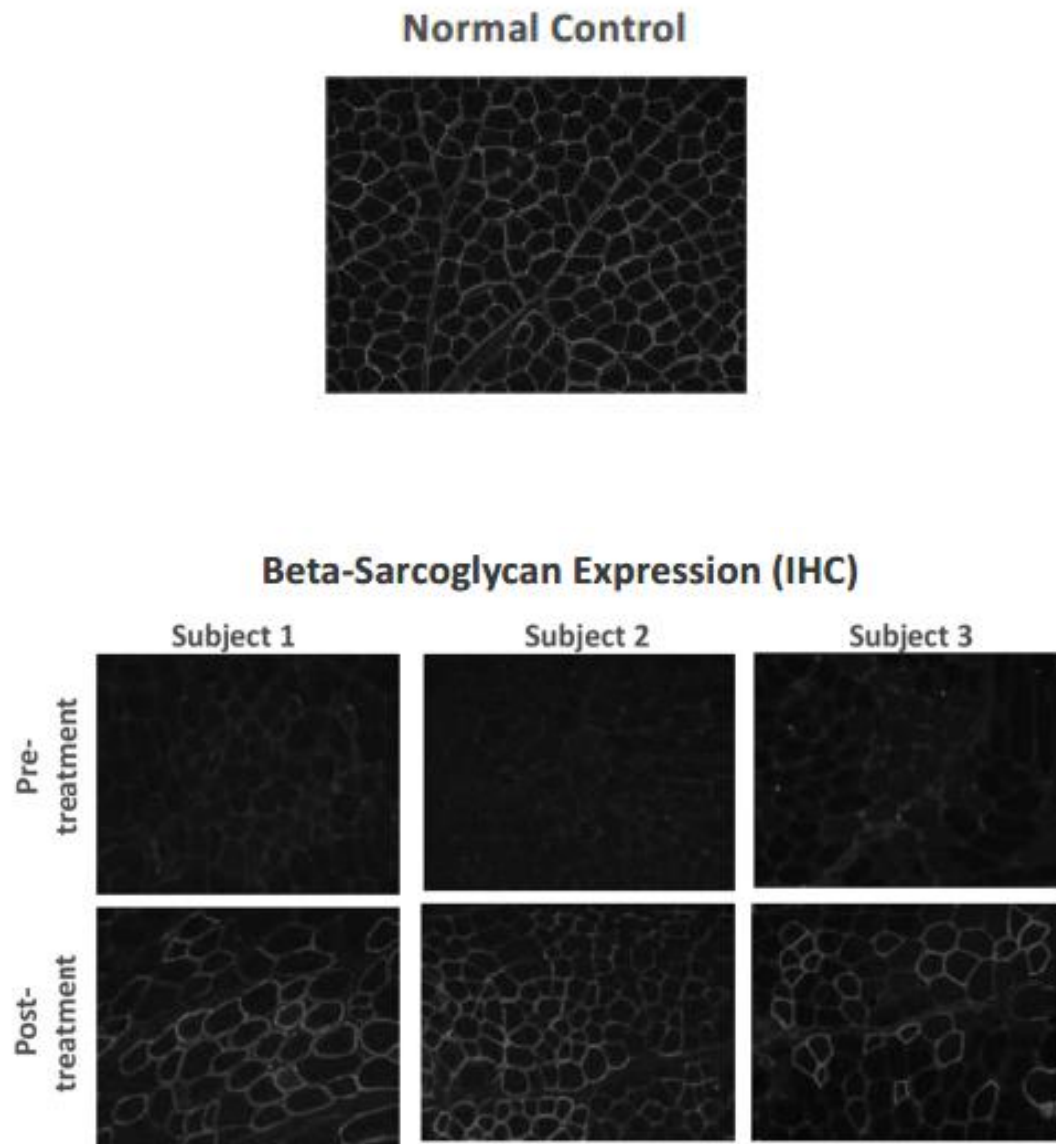
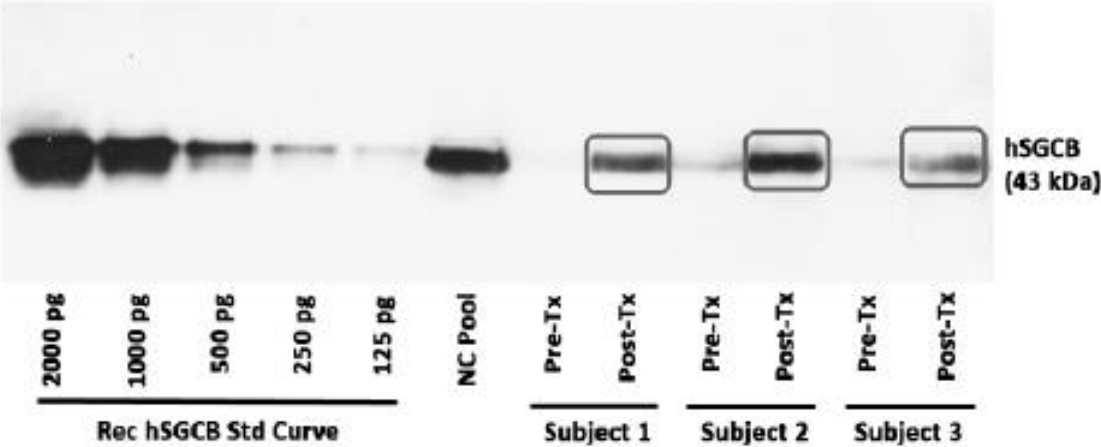


Figure 2



Normal Control

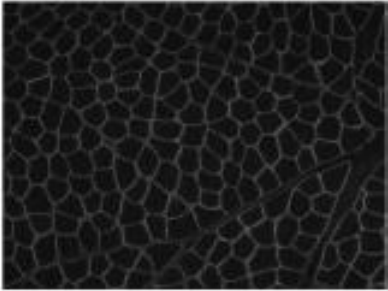


Figure 3

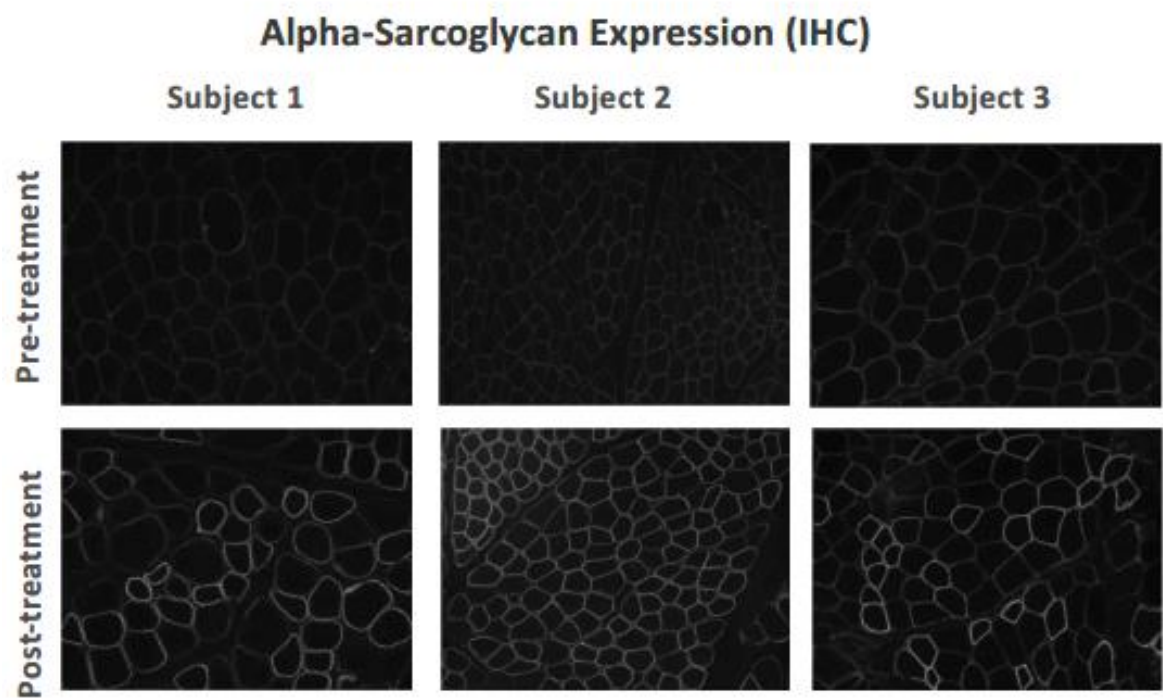
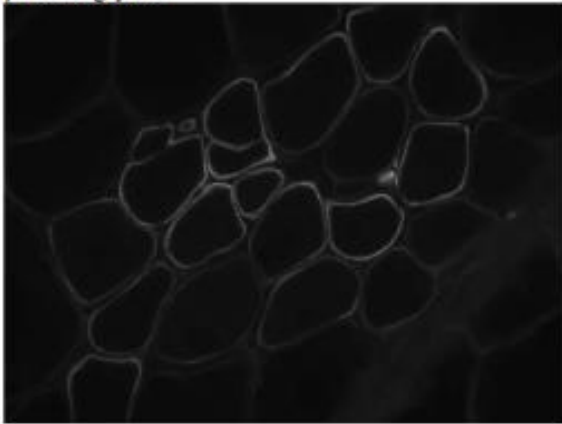
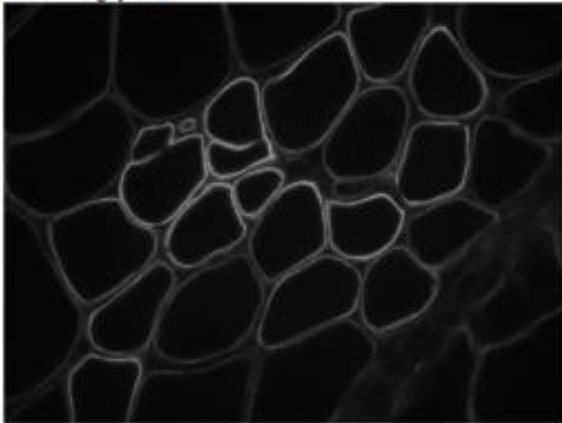


Figure 4

β -Sarcoglycan



α -Sarcoglycan



Colocalization (Merge)

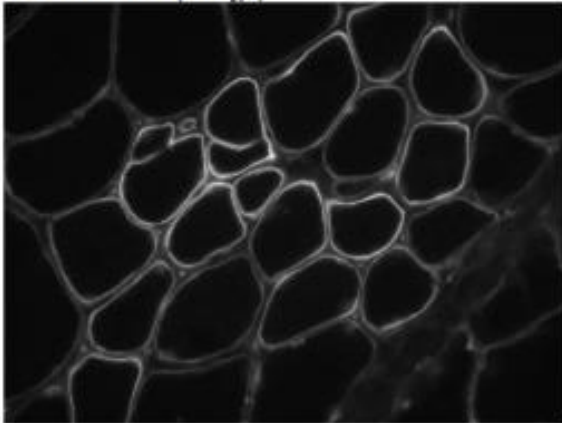


Figure 5

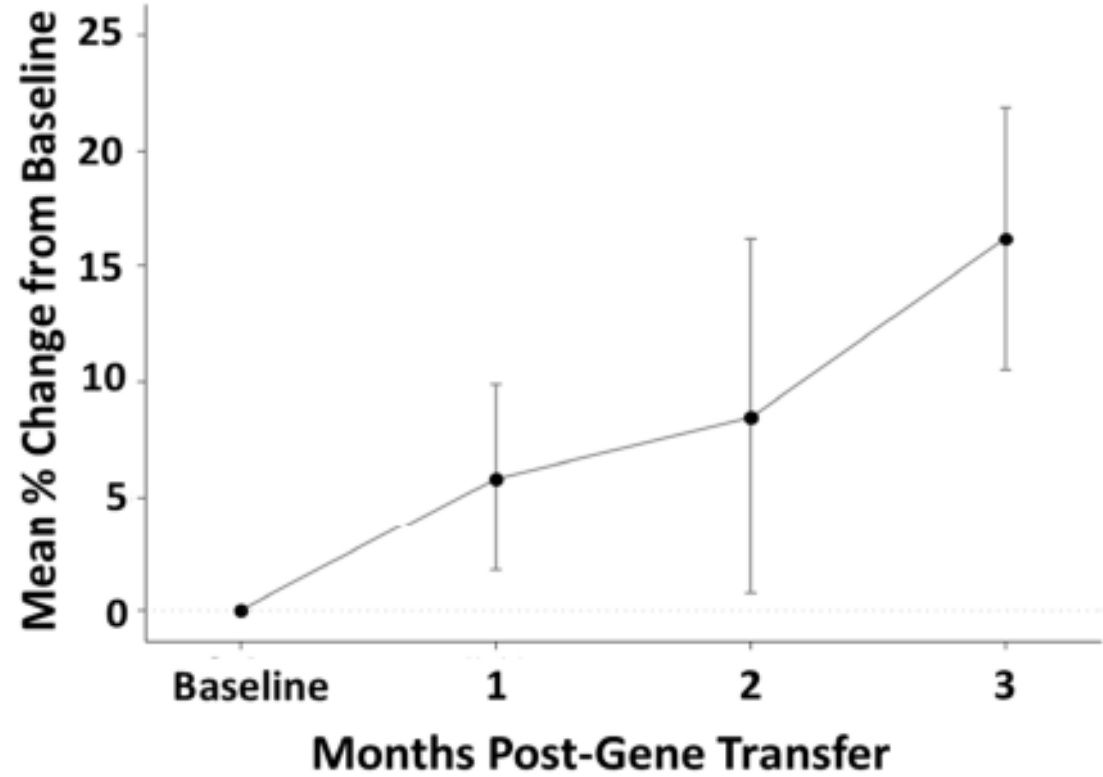


Figure 6A

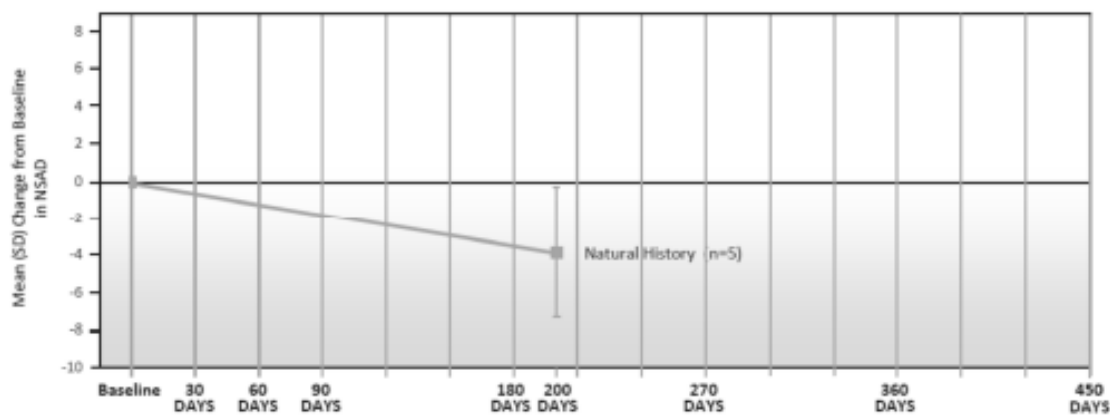


Figure 6B

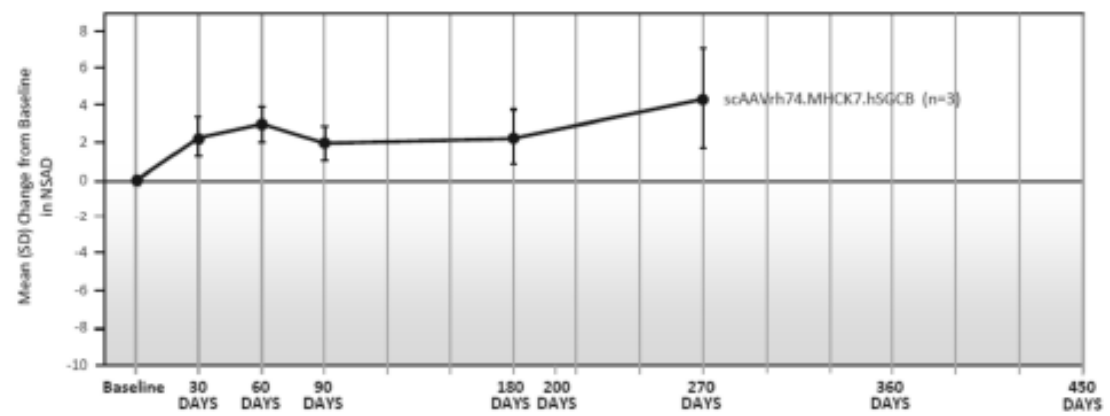
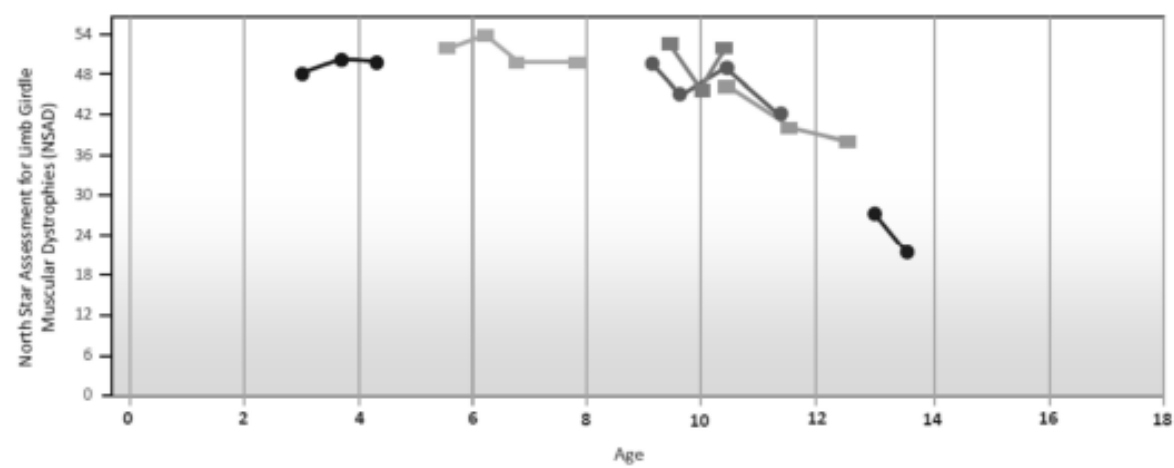


Figure 6C





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012082

Recibo: 21-65220

Fecha: 11/06/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 547112

CUS: 1020982038

Patente PCT

VECTORES DEL VIRUS ADENOASOCIADO DE ?-SARCOGLICANO Y MICROARN29 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 171,500