

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Señor
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“VECTORES AAV AUTO REGULADORES PARA LA EXPRESION SEGURA DE MECP2 EN SIDROME DE RETT”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/036200.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de junio de 2018.

PRIORIDAD: US 62/516,060 06 de junio de 2017.

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. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 49 del radicado N° NC2019/0014840 del 27 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener constructos que permitan la restauración de la expresión del gen MeCP2 para mejorar fenotipos causados por mutaciones de pérdida de la función.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para obtener un transgén, el método comprende: seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula; seleccionar un segundo gen que codifica un segundo producto en la célula; determinar que la expresión del segundo producto sea regulada positivamente por el primer producto en la célula; seleccionar un miARN; determinar que la expresión del miARN sea regulada positivamente por el segundo producto en la célula; y obtener un transgén para expresar en la celular un transcripto que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y que tiene uno o más sitios de unión para el miARN.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 44 a 49 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un método para tratar el síndrome de Rett en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un ácido nucleico, un rAAV o una composición. Lo anterior porque, los métodos de tratamiento terapéuticos aplicados a sujetos humanos son materia exceptuada de patentabilidad.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título



Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014840 el 27 de diciembre de 2019, tituló la invención como: “VECTORES AAV AUTO REGULADORES PARA LA EXPRESION SEGURA DE MECP2 EN SIDROME DE RETT”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “VECTORES AAV PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DEL GEN MECP2 QUE COMPRENDEN ELEMENTOS REGULADORES DE MIARN (MRE)”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, incluye más de una reivindicación independiente por categoría inventiva; lo anterior porque, las reivindicaciones independientes 1, 2, 12 y 13 se refieren a método para modificar un transgén y las reivindicaciones independientes 14, 15, 16, 17 y 27 se refieren a un ácido nucleico recombinante. Se recuerda al solicitante que por cada categoría de producto y proceso es aconsejable presentar una reivindicación independiente y las demás, si corresponden a verdaderas modalidades debe ser presentadas como reivindicaciones dependientes.

- Las reivindicaciones 1, 2, 5, 12 y 13 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a métodos para modificar cualquier transgén que no señalan todas las características y condiciones esenciales para su reproducción porque, no mencionan en el preámbulo de la reivindicación que corresponden a un proceso *in vitro*, no refieren el transgén a modificar, no refieren el primer y/o segundo gen, ni el primer y/o segundo productos mediante su nombre, ni su secuencia biológica, no incluyen las secuencias de los miARN y no refieren el tipo de modificación realizada ni la secuencia de la región 3' no codificada resultante. Además, no es claro como la selección de un primer gen, un segundo gen, un miARN o la determinación de la expresión de miARNs puede correlacionarse con la modificación de otro producto diferente como lo es un transgén; siendo que, la solicitud no ha explorado procesos para la modificación de cualquier transgén que tengan las etapas enunciadas y que comprendan, cualquier producto génico o cualquier miARN. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- Las reivindicaciones 1, 2, 12 y 13 no son concisas porque, corresponden a reclamaciones independientes que tienen como objeto un método para modificar un transgén y aunque tienen pasos esenciales redactados de diferente forma, el proceso que describen es el mismo. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos procesos mediante las mismas características técnicas.
- Las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 7 a 9, 12, 14, 16, 17, 20 a 23, 26, 27, 30, 31, 34 y 38 no son claras porque incluyen los términos: “*opcionalmente*”, “*uno o más*”, “*por lo menos*” o “*dos o más*” que son imprecisos u optativos e impiden establecer el alcance de la modalidad reclamada. Se sugiere eliminar los términos optativos y sustituir los imprecisos por términos precisos o rangos concretos.



Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

- Las reivindicaciones 6, 9, 20, 21, 30, 31 y 32 no son claras porque, señalan que el miARN es “miR-132” o “miR-122, miR-1 o miR-122 y miR-1” dichas referencias corresponden a elementos de la descripción y no están acompañadas en las reivindicaciones de ninguna secuencia de nucleótidos que las caracterice estructuralmente. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias de nucleótidos de las moléculas referidas.
- La reivindicación 7 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un paso de modificar la región 3’ no codificada para comprender sitios de unión para miARNs, sin señalar el tipo de modificación, el número de sitios incluidos y la estructura de los miARNs o la secuencia de los sitios de unión siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier alternativa estructural para la región 3’. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las modificaciones exploradas, esto se logra señalando la secuencia de la región resultante.
- La reivindicación 10 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, no menciona cual es el transgén a insertar y no incluye la secuencia de nucleótidos del transgén que se considera esencial dentro del paso de modificación, siendo que la solicitud no ha explorado métodos de modificación que comprendan cualquier transgén. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los transgénos empleados, esto se logra incluyendo las secuencias de nucleótidos de los mismos.
- La reivindicación 14 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector AAV recombinante que comprende un ácido nucleico que no es caracterizado estructuralmente ya que, ni la molécula, ni los sitios de unión son definidos mediante sus secuencia de nucleótidos, en su lugar señala que, dicha molécula se ha “modificado para expresar un transcrito que codifica la proteína (...)” siendo dicha expresión un resultado a alcanzar que no caracteriza el vector y contempla cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Además, la solicitud no ha explorado cualquier estructura para el vector viral AAV. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores virales explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas de nucleótidos.
- Las reivindicaciones 15 a 17 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un vector AAV recombinante que comprende un ácido nucleico o un ácido nucleico recombinante que comprende un primer y segundo sitios de unión y/o una región 3’ no codificada, en donde ni la molécula, ni los sitios de unión, ni la región 3’ son caracterizados estructuralmente mediante sus secuencia de nucleótidos, siendo que, solicitud no ha explorado cualquier estructura para el ácido nucleico del vector viral AAV. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ácidos nucleicos y vectores virales explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas de nucleótidos.
- Las reivindicaciones 16, 17 y 27 no son concisas porque, corresponden a reclamaciones independientes que tienen como objeto un ácido nucleico y aunque presentan diferente redacción describen en esencia el mismo objeto. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.



Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

- La reivindicación 27 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un ácido nucleico que comprende una región de codificación que codifica MeCP2 y/o una región 3' no codificada, en donde ni la región de codificación, ni la región 3' son caracterizadas estructuralmente mediante sus secuencia de nucleótidos, siendo que, solicitud no ha explorado cualquier estructura para el ácido nucleico. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los ácidos nucleicos explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) porque se reclama un proceso para la modificación de cualquier transgén que comprende cualquier gen, cualquier producto génico y cualquier miARN, un vector viral que comprende cualquier ácido nucleico con sitios de unión para miARN, un ácido nucleico que comprende cualquier secuencia para MeCP2 y cualquier región 3' no codificada; sin embargo, la solicitud no ha explorado métodos para la modificación de transgénese que comprendan todos los pasos esenciales referidos en las reivindicaciones, ni ha explorado todos los posibles constructos AAV o ácidos nucleicos dentro del alcance de las reivindicaciones. Lo anterior porque, únicamente se evidencian vectores AAV recombinantes que contienen un promotor MeCP2 de ratón (SEQ ID NO: 3) operablemente unido a un gen humano MeCP2 (SEQ ID NO: 1 o 2) que contiene una etiqueta myc y una región 3' que comprende entre una y tres secuencias blanco de miR-122 (SEQ ID NO: 4), una a tres secuencias blanco de miR132 (SEQ ID NO: 6) y una a tres secuencias blanco de miR1 (SEQ ID NO: 5), insertadas antes de la cola de poliadeninas (Fig. 1B y Págs. 47 a 73).

La descripción no es clara porque, presenta errores tipográficos y ortográficos ya que, se titula como “VECTORES AAV AUTO REGULADORES PARA LA EXPRESION SEGURA DE MECP2 EN SIDROME DE RETT” y dicho título incluye las palabras “SIDROME” y “EXPRESION” que están escritas incorrectamente y deberían ser: “SÍNDROME” y “EXPRESIÓN”. Se sugiere realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de junio de 2017 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	WO2015164786	“Recombinant aav vectors useful for reducing immunity against transgene products”	29 de octubre de 2015
D2	Sinnett S. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i>	“Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery”	19 de abril de 2017

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

El documento D1¹ divulga un ácidos nucleicos, composiciones y kits para llevar a cabo terapia génica con respuesta inmune reducida a los productos transgénicos (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga un casete de expresión modificado que incluye más elementos regulatorios endógenos que modulan la expresión del gen MeCP2 *in vivo* para mejorar la seguridad de la terapia genética del gen MeCP2 (Pág. 106, Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para modificar un transgén, el método comprende: (a) seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula; (b) seleccionar un miARN, cuya expresión es regulada positivamente por el primer producto en la célula; y (c) modificar un transgén que expresa un transcripto que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y una región no codificada 3’ que comprende uno o más sitios de unión para el miARN.”* (Radicado N° NC2019/0014840 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un método para modificar un transgén, el método comprende:	Métodos para la entrega de transgénese a células blanco (Pág. 2, líneas 7 a 29)
(a) seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula;	Que comprende la entrega de un transgén a una célula blanco (Pág. 2, líneas 7 a 29)
(b) seleccionar un miARN; y	El transgén contiene sitios para al menos un miARN asociado a respuesta inmune (Pág. 2, líneas 7 a 29)
(c) modificar un transgén que expresa un transcripto que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y una región no codificada 3’ que comprende uno o más sitios de unión para el miARN	Y en donde el transgén es modificado para expresar un transcrito de ARN que comprende al menos un sitio para la unión de al menos un miARN asociado a inmunidad (Pág. 2, líneas 7 a 29)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método para modificar un transgén de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña métodos para la entrega de transgénese a células blanco que comprenden, la entrega de un transgén a una célula blanco, en donde el transgén contiene sitios para al menos un miARN asociado a respuesta inmune y en donde el transgén es modificado para expresar un transcrito de ARN que comprende al menos un sitio para la unión de al menos un miARN asociado a inmunidad (Pág. 2, líneas 7 a 29). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

La reivindicación 14 consiste en: *“Un vector AAV recombinante (rAAV) para expresión autorregulada de una proteína, el vector rAAV comprende un ácido nucleico modificado para expresar en una célula de un tejido objetivo un transcripto que codifica la proteína, en donde el transcripto comprende por lo menos un primer sitio de unión de miARN específico para un primer miARN, en donde la expresión del primer miARN es regulada positivamente por la expresión de la proteína en la célula.”* (Radicado N° NC2019/0014840 del 27 de diciembre de 2019).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015164786A1/en?q=WO2015164786>
²Sinnett, S. E., Hector, R. D., Gadalla, K., Heindel, C., Chen, D., Zaric, V., Bailey, M., Cobb, S. R., & Gray, S. J. (2017). Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery. *Molecular therapy. Methods & clinical development*, 5, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.006>

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un vector AAV recombinante (rAAV) que comprende	Un vector AAV/hMECP2 (v2) que comprende (Pág. 122, Col. Der., <i>Vectors</i>)
un ácido nucleico modificado para expresar en una célula de un tejido objetivo un transcripto que codifica la proteína, en donde el transcripto comprende por lo menos un primer sitio de unión de miARN específico para un primer miARN	Un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1,3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 122, Col. Der., <i>Vectors</i>)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del vector AAV recombinante de la reivindicación 14 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña, un vector AAV9/hMECP2 (v2) que comprende (Pág. 122, Col. Der., *Vectors*) un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1, 3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 122, Col. Der., *Vectors*). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que la cápside viral es del serotipo 9 (AAV9) (Pág. 106, Resumen) y refiere la secuencia de promotor MeP426 (Pág. 120. Fig. S4) que comprende con un 100% de identidad la secuencia del promotor de ratón de la solicitud SEQ ID NO: 3 como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	ATAGGCGCCAAGAGCCTAGACTTCCTTAAGCGCCAGAGTCCACAAGGGCCAGTTAATCC	60
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	TCAACATTCAAATGCTGCCACAAAACAGCCCCTCTGTGCCCTAGCCGCCTCTTTTTC	120
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	CAAGTGACAGTAGAACTCCACCAATCCGCAGCTGAATGGGGTCCGCCTCTTTTCCCTGCC	180
SEQ_ID_NO_3	-----AATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	38
MeP426_promoter	TAAACAGACAGGAACCTCGCAATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	240

SEQ_ID_NO_3	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGCGGGCGCGC	98
MeP426_promoter	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGCGGGCGCGC	300

SEQ_ID_NO_3	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	158
MeP426_promoter	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	360

SEQ_ID_NO_3	CCGGCATCGGTT-----	170
MeP426_promoter	CCGGCATCGGTTGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAACCCGTC	420

SEQ_ID_NO_3	----- 170	
MeP426_promoter	CGGAAA 426	

Alineamiento N° 1: Entre la SEQ ID NO: 3 de la solicitud y el promotor MeP426 del documento D2.

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Las reivindicaciones 15 a 18, 20, 22 a 28, 30 a 35, 37, 39 y 40 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “Un método para modificar un transgén, el método comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0014840 del 27 de diciembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para modificar un transgén, el método comprende:	Métodos para la entrega de transgénese a células blanco (Pág. 2, líneas 7 a 29)	Estrategia para incorporar elementos de controla adicionales y permitir una mejor regulación de la expresión del transgén en una célula trasnducida (Pág. 108, Col. Der., líneas 38 a 41)
(a) seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula; (b) seleccionar un segundo gen que codifica un segundo producto en la célula; (c) determinar la expresión del segundo producto	Que comprende la entrega de un transgén a una célula blanco (Pág. 2, líneas 7 a 29)	Diseñar un vector viral de segunda generación AAV9/hMECP2(v2) que contiene un casete hMECP2 bajo un promotor extendido (mMetP426) y un 3' UTR modifica que incorpora señales distales altamente conservadas de MECP2 y un panel de sitios de unión a microARN endógenos que interactúan con el 3' UTR (Pág. 108, Col. Der., líneas 49 a 51 y Pág. 109, Col. Izq. Líneas 1 a 3)
(d) seleccionar un miARN; (e) determinar la expresión del miARN; y	El transgén contiene sitios para al menos un miARN asociado a respuesta inmune (Pág. 2, líneas 7 a 29)	
(f) modificar un transgén para expresar en la célula un transcrito que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y una región no codificada 3' que comprende uno o más sitios de unión para el miARN.	Y en donde el transgén es modificado para expresar un transcrito de ARN que comprende al menos un sitio para la unión de al menos un miARN asociado a inmunidad (Pág. 2, líneas 7 a 29)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga métodos para la entrega de transgénese a células blanco que comprende, la entrega de un transgén a una célula blanco, en donde el transgén contiene sitios para al menos un miARN asociado a respuesta inmune y en donde el transgén es modificado para expresar un transcrito de ARN que comprende al menos un sitio para la unión de al menos un miARN asociado a inmunidad (Pág. 2, líneas 7 a 29)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que el método de la solicitud comprende los pasos de: (b) seleccionar un segundo gen que codifica un segundo producto en la célula; (c) determinar la expresión del segundo producto y (e) determinar la expresión del miARN.

No se evidencia un efecto técnico asociado a las etapas técnicas mencionadas en el método de la solicitud, puesto que, las pruebas técnicas no permiten correlacionar ninguno de los métodos reivindicados con lo allí probado, dado que los métodos ejemplificados hacen referencia a la administración de vectores a sujetos para mejorar el síndrome de Rett y se consideran métodos de tratamiento terapéuticos. En conexión con lo anterior, de la lectura del método reivindicado, no puede establecerse una correlación lógica entre las etapas técnicas y el propósito, porque no es claro como los pasos de

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

seleccionar uno o dos genes y de determinar la expresión de un miARN pueden llevar a la modificación de un transgén, bajo la premisa de que los genes mencionados hacen parte de la célula, mientras que el transgén es un elemento que no hace parte del genoma original. Así mismo, el último paso que se refiere a modificar el transgén no puede considerarse como una etapa valida ya que, refiere como paso esencial el mismo propósito del método.

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 obtener un método alternativo?

Sin embargo, un estrategia para incorporar elementos de control adicionales y permitir una mejor regulación de la expresión del transgén en una célula transducida (Pág. 108, Col. Der., líneas 38 a 41) que comprende diseñar un vector viral de segunda generación AAV9/hMECP2(v2) que contiene un casete hMECP2 bajo un promotor extendido (mMetP426) y un 3' UTR modifica que incorpora señales distales altamente conservadas de MECP2 y un panel de sitios de unión a microARN endógenos que interactúan con el 3' UTR (Pág. 108, Col. Der., líneas 49 a 51 y Pág. 109, Col. Izq. Líneas 1 a 3), ya había sido divulgada en el documento D2 que señala como, dicho vector de segunda generación mejora el pico de peso corporal y la tasa de crecimiento de ratones *Mecp2^{-ly}* (Pág. 122, Fig. S5), y provee una ventaja sustancial sobre el diseño original previamente conocido a través de una expresión más regulada (Pág. 112, Fig. 7)

El documento D2 menciona que, los sitios de unión de miARN corresponden a tres miARN endógenos denominados miR-19, miR-22 y miR-132 (Pág. 112, Col. Der, *Vectors*) y se refiere al vector AAV9/hMECP2 (v2) que comprende un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1,3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para los miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 122, Col. Der., *Vectors*); Además, presenta como divulgación implícita dentro de las referencias bibliográficas citadas la secuencia del gen *Mecp1* empleado la cual se identifica bajo el número de acceso NCBI: NM_001081979.1³ (Pág. 4, Col Der. Línea 3 de la referencia número 24⁴ del documento D2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a emplear una estrategia para la mejorar la regulación de la expresión de un transgén como la del documento D2 en un método como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 se refiere al vector rAAV recombinante y señala que está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) (Pág. 51, Reiv. 38), y menciona una composición que comprende el rAAV y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 51, Reiv. 41).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 13, 19, 21, 29 y 36 a 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte

³https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001081979.1

⁴Liyanage, V. R., Zachariah, R. M., & Rastegar, M. (2013). Decitabine alters the expression of *Mecp2* isoforms via dynamic DNA methylation at the *Mecp2* regulatory elements in neural stem cells. *Molecular autism*, 4(1), 46. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-46>



Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

nivel inventivo al método de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015164786	1	Novedad
		2 a 13, 19, 21, 29 y 36 a 38	Nivel Inventivo
D2	Sinnett S. <i>Molecular therapy Methods & clinical development</i>	14 a 18, 20, 22 a 28, 30 a 35, 37, 39 y 40	Novedad
		2 a 13, 19, 21, 29 y 36 a 38	Nivel inventivo

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0014840		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/036200		6 de junio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/06/2017				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	44 a 49	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 43
Palabras clave utilizadas	METHOD, MODIFY, TRANSGEN, MIRNA, MEPC2, RAAV, ADENOVIRAL VECTOR, AAV, MIR-132, MIR-122, MIR-1
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/86, C12N 15/117

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⁾
ISA EPO	WO2015164786	29/10/2015	1 2 a 13, 19, 21, 29 y 36 a 38	(Pág. 2, líneas 7 a 29) (Pág. 51, Reiv. 38), (Pág. 51, Reiv. 41).	X Y
	US2016000794	07/06/2016	-	-	A
	Sinnett, S.	19/04/2017	14 a 18, 20, 22 a 28, 30 a 35, 37, 39 y 40 2 a 13, 19, 21, 29 y 36 a 38	(Pág. 108, Col. Der., líneas 38 a 41) (Pág. 108, Col. Der., líneas 49 a 51 y Pág. 109, Col. Izq. Líneas 1 a 3), (Pág. 112, Fig. 7) (Pág. 122, Col. Der., Vectors) (Pág. 122, Col. Der., Vectors) (Pág. 4, Col Der. Línea 3 de la referencia número 24 del documento D2).	X Y
	Gadalla, K.,	17/06/2017	-	-	A
	Xie, J.	21/12/2010	-	-	
STN	WO2010105096	16/09/2010	-	-	A
Google Académico	Liyanage, V. R.	2013	-	-	A
NCBI	NM_001081979.1	18/05/2014	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de <http://xxxxxxx>.

Sinnett, S. E., Hector, R. D., Gadalla, K., Heindel, C., Chen, D., Zaric, V., Bailey, M., Cobb, S. R., & Gray, S. J. (2017). Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery. Molecular therapy. Methods & clinical development, 5, 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.006>

Gadalla, K., Vudhironarit, T., Hector, R. D., Sinnett, S., Bahey, N. G., Bailey, M., Gray, S. J., & Cobb, S. R. (2017). Development of a Novel AAV Gene Therapy Cassette with Improved Safety Features and Efficacy in a Mouse Model of Rett Syndrome. Molecular therapy. Methods & clinical development, 5, 180–190.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.007>

Oficio N° 14571 de 14 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

	Xie, J., Xie, Q., Zhang, H., Ameres, S. L., Hung, J. H., Su, Q., He, R., Mu, X., Seher Ahmed, S., Park, S., Kato, H., Li, C., Mueller, C., Mello, C. C., Weng, Z., Flotte, T. R., Zamore, P. D., & Gao, G. (2011). MicroRNA-regulated, systemically delivered rAAV9: a step closer to CNS-restricted transgene expression. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 19(3), 526–535. https://doi.org/10.1038/mt.2010.279 Liyanage, V. R., Zachariah, R. M., & Rastegar, M. (2013). Decitabine alters the expression of Mecp2 isoforms via dynamic DNA methylation at the Mecp2 regulatory elements in neural stem cells. Molecular autism, 4(1), 46. https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-46 NM_001081979.1 (2014) NCBI Mus musculus methyl CpG binding protein 2 (Mecp2), transcript variant 1, mRNA recuperdado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001081979.1?report=fasta
(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: 31/07/2021	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	