

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Señor
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“VECTORES AAV PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DEL GEN MECP2 QUE COMPRENDEN ELEMENTOS REGULADORES DE MIARN (MRE)”**

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de diciembre de 2021, bajo el número NC2019/0014840, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 32 del radicado N° NC2019/0014840 del 13 de diciembre de 2021.

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 modificar un transgén, el método comprende: seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula; seleccionar un miARN, cuya expresión es regulada positivamente por el primer producto en la célula; y, modificar un transgén que expresa un transcripto que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y uno o más sitios de unión para el miARN. En algunas modalidades, el uno o más sitios de unión para el miARN se ubican en una región no codificada 3' del transcripto.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

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

Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014840 del 13 de diciembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta 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)

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método *in vitro* para modificar cualquier transgén, cuyas etapas técnicas: (a) y (b) no señalan de manera precisa la estructura de del gen MeCP2 y el miARN no endógeno que se consideran condiciones esenciales del proceso; así mismo, la etapa (b) pretende caracterizar el miARN mediante la frase: “cuya expresión es regulada positivamente por el primer producto en la célula (...)” que corresponde a un resultado a alcanzar y, no define estructuralmente la molécula, contemplando múltiples alternativas que no han sido exploradas en la solicitud. Además, la etapa (c) no es coherente puesto que, corresponde al mismo propósito del método y, no precisa las acciones concretas mediante las cuales se llega a modificar el transgén, el cual, tampoco es claro a que molécula corresponde. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados en la solicitud, esto se logra, caracterizando por sus secuencias completas de nucleótidos el transgén, el gen MeCP2 y el miARN y señalando los pasos específicos mediante los cuales se llega al propósito de “modificar” dicho transgén.
- La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método para modificar cualquier transgén que, no señala todas las características y condiciones esenciales para su reproducción, porque, no refiere: el transgén, el segundo gen, ni el segundo producto mediante sus nombres y/o sus secuencias biológicas y, no incluyen, las secuencias de los miARN. Tampoco se refiere el tipo de modificación realizada o, se describen los pasos que llevan a dicho cambio, ni se refiere la secuencia de la región 3’ no codificada resultante. Además, no es claro como: la selección de un primer gen MeCP2, de cualquier “segundo gen”, de cualquier miARN y/o la determinación de la expresión del miARN puede, modificar un 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 4, 5 y 7 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren al segundo producto o los miARNs empleados en el método, sin caracterizar dichas moléculas estructuralmente mediante sus nombres y sus secuencias biológicas, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier estructura para el gen o el miARN. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas contempladas en los métodos, esto se logra caracterizándolas estructuralmente.



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

- 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 de uno a tres sitios de unión para miARNs, sin señalar el tipo de modificación 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 transgenes empleados, esto se logra incluyendo las secuencias de nucleótidos de los mismos.
- La reivindicación 12 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector AAV recombinante que comprende un ácido nucleico y miARNs que no son caracterizados estructuralmente ya que, ni las moléculas, ni los sitios de unión son definidos mediante sus secuencias de nucleótidos, en su lugar se menciona que, se han *“modificado para expresar un transcrito que codifica la proteína (...)”* o *“está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula”* y, dichas expresiones corresponden a resultados a alcanzar que no caracterizan el ácido nucleico o el miARN y, contemplan, cualquier alternativa estructural presente o futura. 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 13 a 15 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un ácido nucleico recombinante que codifica una proteína MeCP2 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 secuencias 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 y vectores virales explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas de nucleótidos.
- Las reivindicaciones 23, 26 y 28 no son claras porque, se refieren a las posibles secuencias de los ITRs o a las proteínas de cápside viral, mediante la expresión *“por ejemplo”* que se considera opcional y/o mediante los nombres: *“son ITR de AAV2”, “seleccionado de un ITR de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, o AAV6”* o *“AAV-PHP.B, AAV1, AAV2, AAV2i8, AAV2.5, AAV5, AAV6, AAV8, AAVrh8, AAV9, AAVrh10, AAV-B1, AAV9.45A-Cadena, AAV9.45Angiopep, AAV9.47-Angiopep, AAV9.47-AS, AAV-CAM130, y AAV9HR”* que corresponden a elementos arbitrarios de la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar, la referencia a dichas expresiones opcionales que impiden establecer el alcance de la



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

reivindicación y sustituir los nombres arbitrarios por las secuencias de las proteínas.

- Las reivindicaciones 31 y 32 no son claras porque, reclaman una composición; sin embargo, no incluyen ninguna característica técnica adicional a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes relativa a dicho producto, en su lugar, señalan que: *“es formulada para inyección”* o *“es formulada para inyección sistémica (por ejemplo, inyección intravenosa) o inyección intratecal”* que, además de ser expresiones que contienen elementos opcionales como *“por ejemplo”*, que impiden establecer de manera precisa el alcance de la reivindicación, se refieren a la formulación de dichos productos y sus vías de administración y, son expresiones relativas a métodos de tratamiento terapéuticos, que se consideran materia no patentable. Se sugiere al solicitante eliminar de las reivindicaciones las expresiones opcionales y aquellas que refieran de manera implícita elementos relativos a materia no patentable.

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 reclama: (a) un proceso para la modificación de cualquier transgén que comprende seleccionar un primer gen que codifica como producto génico la proteína MeCP2 y seleccionar cualquier miARN no endógeno, sin referir indicaciones sobre cuál es el transgén a modificar y que tipo de mecanismo se emplea para la modificación; y (b) 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 cualquier transgén que comprendan: la selección de cualquier secuencia codificante para la proteína MeCP2, cualquier miARN y que no describan como se genera el cambio en dicho transgén; Así mismo tampoco, se 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).

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 &</i>	“Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without	19 de abril de 2017

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

	<i>clinical development</i>	Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery”	
--	-----------------------------	--	--

El documento D1¹ divulga 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 12 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 un primer sitio de unión de miARN específico para un primer miARN no endógeno que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula.” (Radicado N° el NC2019/0014840 del 13 de diciembre de 2021).

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

Características esenciales	D2
Un vector AAV recombinante (rAAV) para expresión autorregulada de una proteína, el vector rAAV 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 un primer sitio de unión de miARN específico para un primer miARN no endógeno	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 12 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.

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° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

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 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	ATAGGCGCCAAGAGCCTAGACTTCCTTAAGCGCCAGAGTCCACAAGGGCCAGTTAATCC	60
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	TCAACATTCAAATGCTGCCACAAAACCAGCCCTCTGTGCCCTAGCCGCCTCTTTTTC	120
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	CAAGTGACAGTAGAACTCCACCAATCCGCAGCTGAATGGGGTCCGCCTCTTTTCCCTGCC	180
SEQ_ID_NO_3	-----AATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	38
MeP426_promoter	TAAACAGACAGGAATCCTGCCAATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	240

SEQ_ID_NO_3	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGGGGCGCGC	98
MeP426_promoter	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGGGGCGCGC	300

SEQ_ID_NO_3	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	158
MeP426_promoter	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	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.

Las reivindicaciones 13 a 16, 18 a 22, 24, 25, 27, 28 y 30 a 32 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *Un método in vitro para modificar un transgén, el método comprende: (...)*” (Radicado N° el NC2019/0014840 del 13 de diciembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> para modificar un transgén que comprende:	Métodos para la entrega de transgenes a células blanco (Pág. 2, líneas 7 a 29)	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)
(a) seleccionar un primer gen que codifica una proteína MeCP2; en una célula,	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
(b) seleccionar un miARN no endógeno; y	El transgén contiene sitios para al menos un miARN asociado a respuesta inmune (Pág. 2, líneas 7 a 29)	

Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

(c) modificar un transgén que expresa un transcrito que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y una región no codificada 3' que comprende un sitio de unión para el miARN no endógeno.	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)	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)
---	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga métodos para la entrega de transgenes 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 1 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que, el método de la solicitud comprende seleccionar un primer gen que codifica como primer producto una proteína MeCP2.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia señalada, puesto que, las pruebas técnicas no permiten correlacionar el método reivindicado con lo evaluado en la solicitud, 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 seleccionar uno o dos genes y de determinar la expresión de un miARN pueden llevar a la modificación de cualquier transgén, bajo la premisa de que el gen MeCP2 hace 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 y, no describe ninguna metodología o mecanismo mediante el cual, se efectúa el cambio, ni refiere el tipo de modificación efectuada.

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)

Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

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 1. 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 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, 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 a 11	Nivel Inventivo
D2	Sinnett S. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i>	12 a 16, 18 a 22, 24, 25, 27, 28 y 30 a 32	Novedad
		1 a 11	Nivel inventivo

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

El solicitante manifiesta que: “(...) mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente: (...)

(...) dado que la reivindicación 2 se hizo dependiente de la reivindicación 1 y las antiguas reivindicaciones 12 y 13 se eliminaron, la reivindicación 1 es ahora la única reivindicación independiente dirigida a un método para modificar un transgén. De

³https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/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° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

manera similar, la nueva reivindicación 12 es la única reivindicación independiente dirigida a un vector AAV recombinante (rAAV). Además, la nueva reivindicación 13 (que reúne las características de las anteriores reivindicaciones 17 y 27) es ahora la única reivindicación independiente dirigida a un ácido nucleico recombinante que codifica una transcripción. En consecuencia, la objeción planteada al respecto ha sido superada por las modificaciones introducidas en el conjunto de reivindicaciones.

(...) el solicitante desea señalar que la reivindicación 1 se modificó siguiendo las recomendaciones del examinador y ahora establece que el método es un método in vitro y que el primer producto es una proteína MeCP2. Ahora, con respecto a la identificación del transgén específico a modificar, me gustaría señalar que esta no es una característica esencial del método reivindicado. El método de la invención se puede aplicar a múltiples transgenes que son capaces de autorregular la expresión de MeCP2 para (a) prevenir la toxicidad relacionada con la sobreexpresión de MeCP2 en el tejido cerebral diana (por ejemplo, usando sitios de unión para miR- 132), y (b) prevenir la expresión del transgén en uno o más tejidos no diana. Esto significa que la reivindicación independiente 1 se dirige a un método para todos estos transgenes. Por lo tanto, limitar la reivindicación independiente a un transgén y miARN específicos conduciría a una restricción injusta del objeto reivindicado que podría ser aprovechada por terceros para eludir la protección otorgada por la patente y utilizar la invención del solicitante libremente.

En consecuencia, el solicitante considera que la nueva reivindicación 1 define todas las características necesarias para que una persona normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo la invención y, por lo tanto, respetuosamente que se reconsidere la objeción.

(...) la reivindicación 7 fue modificada de modo que ahora se indica el número de sitios de unión para miARN. En segundo lugar, me gustaría mencionar que las reivindicaciones 7 y 10 son reivindicaciones dependientes, por lo cual incluyen todas las características técnicas de la reivindicación independiente, que son las características que separan la invención del estado de la técnica. Además, las reivindicaciones 7 y 10 se refieren a elementos conocidos en el estado de la técnica, y, por lo tanto, son completamente claros para la persona normalmente versada en la materia, quien estaría en la capacidad de comprender el alcance de la materia reivindicada sin que esta esté limitada los ejemplos mostrados en la descripción (...)

(...) la nueva reivindicación 12 (basada en la anterior reivindicación 14) ahora define que la proteína es una proteína MeCP2, lo cual está soportado por la solicitud tal como se presentó inicialmente.

Por tanto, la objeción ha sido superada. (...)

(...) la nueva reivindicación 13 define todas las características técnicas necesarias para comprender y replicar la invención y corresponde a una generalización razonable del tema divulgado en la solicitud y la objeción al respecto debe superarse. En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas."

Se aclara que, a pesar de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, esta Oficina mantiene la mayoría de las objeciones por falta de claridad y sustento para las reivindicaciones, tal y como se expuso en detalle en el numeral 3.2.



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Lo anterior principalmente porque, el método *in vitro* para modificar un transgén objeto de las reivindicaciones 1 a 11, no se encuentra caracterizado apropiadamente ya que, se omiten características esenciales de las reivindicaciones como: mención del transgén a modificar, las secuencias de nucleótidos del primer gen, segundo gen y de los miARNs involucrados en el proceso y las etapas técnicas reales que permiten llegar a la modificación. Además, el último paso no refiere metodologías propias que describan como ocurren las modificaciones, sino que, señala como paso esencial, el mismo propósito del método *“modificar un transgén”*. Así las cosas, es imposible para cualquier persona del campo técnico interesada en reproducir la invención del solicitante llevarla a cabo de la manera en la cual se encuentra reivindicada.

Con relación a las reivindicaciones de producto, esta Oficina encuentra que, el solicitante falla en acoger las observaciones previas trasladadas en el Oficio 14571 porque no caracteriza los productos por sus secuencias completas de nucleótidos, únicamente se refiere el gen implicado y dicha información es insuficiente para definir el ácido nucleico o el vector e impide distinguir dichas moléculas de lo divulgado en el estado de la técnica.

Adicionalmente, se identifican reivindicaciones que refieren elementos opcionales a través de expresiones como: *“por ejemplo”*, reivindicaciones que incluyen nombres arbitrarios de la descripción que deben ser sustituidos por la estructura de las moléculas referidas y, reivindicaciones que se refieren a la formulación y vías de administración de la composición que, no son admisibles puesto que, se refieren de manera implícita a métodos de tratamiento terapéuticos.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28.

El solicitante sostiene que: *“(…) el capítulo reivindicatorio se ha modificado para referirse específicamente a métodos y vectores basados en un gen que codifica una proteína MeCP2, la cual es la característica técnica que diferencia la invención reivindicada del estado de la técnica.*

Además, dado que la secuencia de la proteína MeCP2, los sitios de unión de miARN y la estructura de la región no codificante 3 'son bien conocidas en el estado de la técnica, el experto en la materia podría replicar la invención incluso cuando la reivindicación no los especifica.

En consecuencia, el solicitante reafirma que la memoria descriptiva presenta toda la información necesaria para reproducir la invención tal como se reivindica.”

Se aclara que, no es así porque, existe en el estado de la técnica un documento D2 que ya divulga vectores que comprenden el gen MeCP2, particularmente la isoforma humana e1 y, que comprenden, además, elementos reguladores de tipo miARNs. Teniendo en cuenta lo anterior, y las pruebas técnicas anexas que, se refieren a constructos con secuencias específicas, las reivindicaciones de producto se encuentran descritas de manera insuficiente en las reivindicaciones.

Además, nuevamente se reitera que, no existe evidencia técnica en el capítulo descriptivo para un método que conlleve a la modificación de cualquier transgén que comprenda etapas y condiciones técnicas generales como las de las reivindicaciones 1 y 2, entonces, es imposible correlacionar lo evaluado en la solicitud con los procesos



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

reclamados, ya que, la evidencia técnica disponible en el capítulo descriptivo está asociada a 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).

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante señala que: *“(...) la nueva reivindicación 1 menciona específicamente que el método reivindicado se basa en un primer producto que es una proteína MeCP2 y un miARN no endógeno.*

D1 no divulga ni sugiere una composición o un método que utilicen un primer gen que codifica una proteína MeCP2, lo que significa que las características esenciales de la invención no se describen ni se sugieren en el documento D1 citado por el examinador. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas son nuevas a la luz del estado de la técnica.

Ahora, con respecto a la objeción de falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 14 a 18, 20, 22 a 28, 30 a 35, 37, 39 y 40 en vista de las enseñanzas de D2, me gustaría mencionar que la característica principal del vector de AAV recombinante (rAAV) de la invención es que el transcrito comprende un primer sitio de unión de miARN específico para un primer miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula. Esta es una característica técnica funcional esencial que define la invención y, por lo tanto, debe ser tomada en cuenta por el examinador al estudiar la solicitud.

Es de resaltar que dicha característica no había sido descrita por D2, porque este documento no revela ni sugiere la inclusión de un sitio de unión de miRNA específico para un primer miRNA en un transcrito que está regulada positivamente por la expresión de la proteína expresada por el transcrito.

Por lo tanto, dado que ninguno de los documentos D1 y D2 divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud, es posible manifestar que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.”

Se aclara que, de acuerdo con las modificaciones presentadas, se ha superado la objeción por falta de novedad para la reivindicación 1; sin embargo, se mantiene la falta de novedad para las reivindicaciones 12 a 16, 18 a 22, 24, 25, 27, 28 y 30 a 32, referentes al vector AAV y al ácido nucleico. Lo anterior porque, tal y como se expone en detalle en el numeral 5.1, el documento D2 ya refiere vectores AAV9 que comprenden ácidos nucleicos codificantes para el gen MeCP2 y miARNs que regulan su expresión, es decir que, se refiere a los mismos productos e incluye de manera total y absoluta las características técnicas incluidas en las reivindicaciones señaladas. Por tal razón, el objeto de dichas reivindicaciones carece de novedad a la luz de dicha anterioridad.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo.



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

El solicitante argumenta que: “(...) las enseñanzas del estado de la técnica representada en los documentos D1 y D2 no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

(...)

Ahora bien, tal como se demuestra en la solicitud (ver, por ejemplo, el Ejemplo 2), la invención permite que estos transgenes puedan administrarse sistémicamente para lograr el efecto deseado en el cerebro mientras se reduce la toxicidad en tejidos no diana.

Con respecto a D1, D2 y sus diferencias con la invención

Como se mencionó anteriormente, D1 no describe ni sugiere una composición o métodos que empleen un primer gen que codifica una proteína MeCP2. De hecho, D1 no menciona en absoluto una proteína MeCP2 ni tampoco se refiere a la aplicación de sitios de unión a miARN no endógeno. De esta manera, tal documento no proporciona ninguna sugerencia que lleve a la persona normalmente versada en la materia a la invención tal como se define en el capítulo reivindicatorio modificado presentada junto a este memorial.

Asimismo, aunque D2 describe los sitios de unión de miARN que son endógenos a la UTR 3' de MECP2: miR-19, miR-22 y miR-132. Ver p. Ej. página 112 de D2 ("Vectores"), no describe un transcrito que codifique la proteína MeCP2 humana y una región no codificante 3' como se reivindica.

D2 se relaciona con la mejora de la seguridad de la terapia génica para el síndrome de Rett y describe el diseño de un vector de segunda generación que incorpora un vector de segunda generación que contiene un promotor extendido (mMeP426) y sitios de unión de miARN endógenos de la 3' UTR de MeCP2, como se describió anteriormente. Asimismo, D2 no describe la incorporación de sitios de unión de miARN de tejidos no diana.

Visto todo lo anterior, el problema técnico objetivo de las reivindicaciones presentadas junto al presente memorial se puede formular como la provisión de un transgén alternativo que codifica MeCP2 humano que reduce la toxicidad fuera del objetivo.

La solución proporcionada por la solicitud y definida en las reivindicaciones no es obvia a la vista de D1 y D2. Las enseñanzas de D2 se relacionan con la modificación del promotor de MeCP2 endógeno y la UTR 3' de MeCP2 endógena, señalando que estas modificaciones son adecuadas para reducir los efectos fuera del objetivo, tales como la hepatotoxicidad. De hecho, D2 sugiere que se deberían desarrollar vectores de tercera generación para expandir el umbral de dosificación y mejorar la penetración cerebral del transgén MeCP2 (página 112 de D2).

En vista de lo anterior queda claro que D2 no presenta ninguna enseñanza o siquiera sugerencia que le indique a la persona normalmente versada en la materia que deban realizarse más modificaciones para reducir los efectos fuera del objetivo, y tampoco sugiere que el transgén deba ser modificado adicionalmente para incluir sitios de unión de miARN no endógenos.



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

En particular, a partir de la enseñanza de D2, la persona normalmente versada en la materia entendería que los problemas de toxicidad se han abordado utilizando las modificaciones endógenas, es decir, el documento D2 le indicaría a la persona normalmente versada en la materia que la ruta a seguir es mejorar la entrega del transgén MeCP2. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ningún motivo para identificar soluciones adicionales relacionadas con la reducción de la toxicidad del transgén, y mucho menos tendría ninguna sugerencia para incluir sitios de unión de miARN no endógenos como se menciona en el capítulo reivindicatorio modificado.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, está claro que el objeto de la invención no podría haberse derivado evidentemente a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

El análisis realizado por el examinador es un análisis retrospectivo

Después de establecer las características de la materia reclamada y las enseñanzas del estado de la técnica, está claro que la única razón por la cual podría considerarse que el objeto de las reivindicaciones es obvio, sería si se realiza un análisis retrospectivo. (...)

Por lo tanto, teniendo en cuenta que ni D1 ni D2 proporciona indicaciones claras que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza clara sobre la inclusión de sitios de unión de miARN no endógenos para proporcionar un transgén que codifica una proteína MeCP2 que reduce la toxicidad fuera del objetivo, es evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000."

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, el capítulo reivindicatorio radicado bajo en N° el NC2019/0014840 el 13 de diciembre de 2021, reclama un método para modificar un transgén, un vector AAV y un ácido nucleico que codifica una proteína MeCP2, por lo que, la materia reclamada no corresponde a transgenes. De manera similar, la prevención de la toxicidad y la prevención de la expresión en tejidos no diana, no corresponden a características técnicas del proceso ni del producto y, por lo tanto, no son tenidas en cuenta como determinantes para diferenciar la invención del estado de la técnica, ya que, en su lugar, deben referirse en las reivindicaciones las etapas o pasos esenciales en el caso de los métodos, o las características técnicas estructurales en el caso de los productos, que lleven a dichos efectos técnicos argumentados por el solicitante.

Ahora bien, con relación a los documentos contemplados en el examen, tal y como se expone en detalle en el numeral 5.2 del presente oficio, el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al método reivindicado, puesto que, se refiere a métodos para la entrega de transgenes a células que comprenden expresar un transgén que contiene sitios de unión de miARNs reguladores asociados a inmunidad; este método difiere del de la presente solicitud en que, no refiere particularmente la selección de un primer gen que codifica una proteína MeCP2.

No obstante, dicha diferencia no evidencia ningún efecto técnico asociado, puesto que, las pruebas técnicas no permiten correlacionar el método reclamado con lo evaluado en la solicitud, porque los métodos ejemplificados hacen referencia a la administración de



Oficio N° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

vectores a sujetos para mejorar el síndrome de Rett y se consideran métodos de tratamiento terapéuticos (no patentables). Además, 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 seleccionar uno o dos genes y de determinar la expresión de un miARN pueden llevar a la modificación de cualquier transgén. En este punto vale la pena resaltar que el proceso reclamado es general y, refiere como tercera etapa el mismo propósito del método “*modificar el transgén*” sin referir, alguna indicación clara de cómo ocurre dicha modificación.

Teniendo en cuenta lo anterior y, que existe un documento D2 que se refiere a, vectores AAV y ácidos nucleicos para la expresión de un transgén MeCP2 que comprenden elementos reguladores de tipo miARNs y que, señala como, dichos constructos son más eficientes en el mejoramiento del peso corporal y la tasa de crecimiento en ratones deficientes en el gen MeCP2, habría sido previsible para la persona del oficio interesada en desarrollar metodologías para la modificación de transgenes que involucren la proteína MeCP2, aplicar las técnicas conocidas para la modificación de transgenes del documento D1, empleando los constructos conocidos en el documento D2, y de esta manera, llegaría al objeto del método de las reivindicaciones 1 a 11. Por lo cual el método objeto de la presente solicitud, se considera obvio a la luz de dichas anterioridades.

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° 1691 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0014840		1°		2°	X	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	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA		
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 32	
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 a 11	(Pág. 2, líneas 7 a 29) (Pág. 51, Reiv. 38), (Pág. 51, Reiv. 41).	Y
	US2016000794	07/06/2016	-	-	A
	Sinnett, S.	19/04/2017	1 a 11 12 a 16, 18 a 22, 24, 25, 27, 28 y 30 a 32	(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).	Y X
	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° 1691 de 9 de febrero de 2022

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 recuperado 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: 08/02/2022	