

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: Tratamiento antisentido del síndrome de Angelman
Solicitante: THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM
Exp. No.: NC2020/0006361
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 18.836 de 2021

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. Excepción de patentabilidad

Conforme la sugerencia presentada por su Despacho, hemos eliminado la reivindicación número 13.

2. Términos imprecisos, funcionalidad del oligonucleótido, limitación del objeto reclamado

Hemos eliminado los términos que de acuerdo con su despacho generan imprecisión en la solicitud (uno o más, al menos). De igual manera hemos definido el oligonucleótido antisentido en términos de sus características técnicas esenciales funcionales, es decir indicando que este es capaz de dirigirse al extremo 5' del transcrito UBE3A-AS.

En cuanto al objeto reclamado hemos decidido limitarlo, de tal manera que ahora los oligonucleótidos antisentido obtenidos y reclamados presentan una secuencia de nucleótidos contiguos que varía entre 17 a 20 nucleótidos de longitud.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título (Artículo 30 de la Decisión 486)

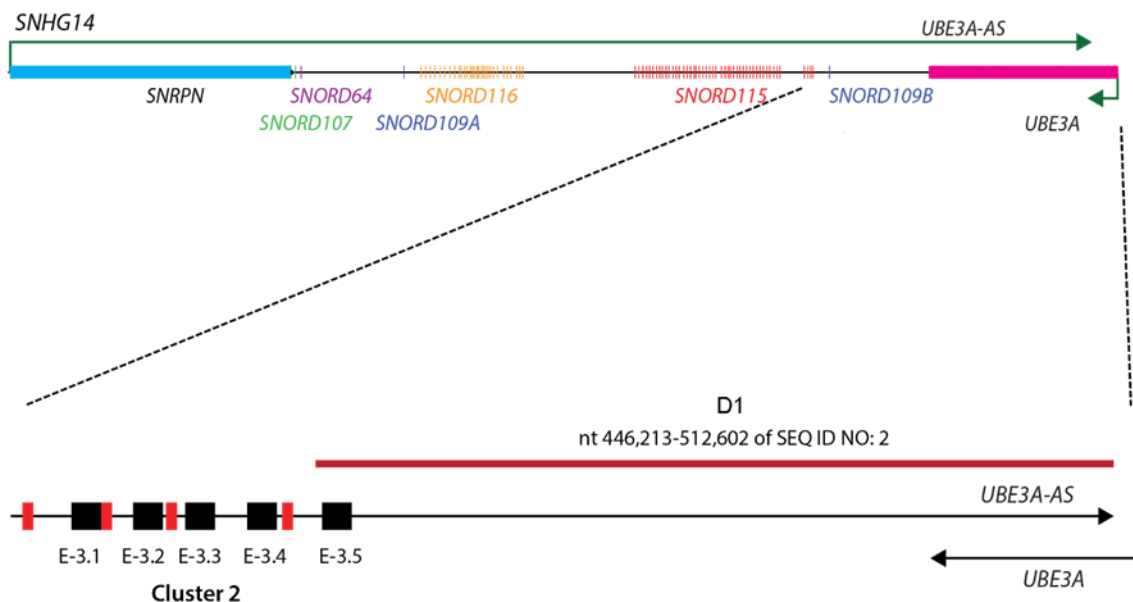
Estamos de acuerdo con el título propuesto por su despacho: "OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO (ASO) CAPACES DE REACTIVAR LA EXPRESIÓN DEL ALELO PATERNO DE UBE3A".

4. Unidad de invención

Nos permitimos disentir de la apreciación de su despacho en relación con que el oligonucleótido antisentido que consiste en una secuencia de nucleótidos contiguos de 12 a 30 nucleósidos de longitud, el cual es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno en células diana y animales, y dado se encuentre divulgado en el estado de la técnica y particularmente en el documento US20150191723.

En este sentido queremos indicar que D1 sugiere (pero en realidad proporciona) ASO que apuntan a UBE3A-AS arriba (upstream) de la región que se superpone con UBE3A. Sin embargo, esta región es distinta de la región que se reivindica. Los ASO reclamados se dirigen a una región específica en la transcripción UBE3A-AS humana entre el extremo 3' de SNORD115 y el extremo 5' de SNORD109B. En particular, los exones diana pueden estar en el extremo 5' de UBE3A-AS, correspondiente a la posición 25.511.577 a 25.514.880 en el ensamblaje hg19 del genoma humano del cromosoma 15 humano. Consulte la siguiente figura para efectos de comparación. Tenga en cuenta que E-3.1, E-3.2, E-3.3, E-3.4 y E-3.5 (barras negras en la parte inferior izquierda de la figura) se refieren a los exones 1-5 (SEQ ID NO:1-5) de aplicación instantánea. Esta región también se

conoce como Grupo 2. Las barras rojas intercaladas entre los exones E-3 en esta figura representan los seudogenes SNORD115.



Aunque D1 pretende describir oligonucleótidos antisentido que se dirigen a una región que se superpone al exón 5 objetivo (E-3.5 en la figura anterior), esta superposición no tiene importancia funcional porque:

- D1 describe los ASO diseñados contra la secuencia genómica de ratón, que no tiene homología de secuencia o funcional con la secuencia humana como se discutió anteriormente.
- D1 no revela ningún ASO dirigido específicamente a esta región que sea eficaz para modular la expresión paterna de UBE3A en células humanas.
- Incluso si D1 revelara ASO diseñados para apuntar a la secuencia humana representada por la superposición que se muestra en la figura anterior, D1 aún no logra articular cómo los ASO diseñados contra la secuencia genómica de ratón se correlacionan con la secuencia genómica humana.
- De hecho, no se puede hacer tal correlación entre los ASO diseñados y probados en D1 (que se dirigen a la secuencia de ratón) debido a la falta de conservación entre las secuencias de ratón y humana, como se discutió anteriormente y se describe en Dindot et al.
- Por último, D1 no logra identificar que esta región superpuesta contiene características funcionales en el genoma humano y, por lo tanto, no proporciona ninguna justificación para dirigirse a esta región con ASO diseñados contra la secuencia genómica humana.

En resumen, al menos debido a que los ASO de D1 se diseñaron contra la secuencia genómica de ratón, no tienen ningún correlato funcional con los ASO humanos diseñados, probados y reivindicados en la presente solicitud de patente. Los ASO actualmente reivindicados, por otro lado, fueron diseñados para apuntar a la secuencia genómica humana y, en particular, a las características genéticas recién identificadas de esa secuencia que se perdieron antes de la evolución de los ratones.

Sin embargo, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 2 e integrarla en la número 1 sin perjuicio de presentar solicitudes divisionales posteriormente si su despacho sigue considerando que la solicitud no cuenta con unidad de invención.

5. Examen de patentabilidad

5.1. Nivel Inventivo

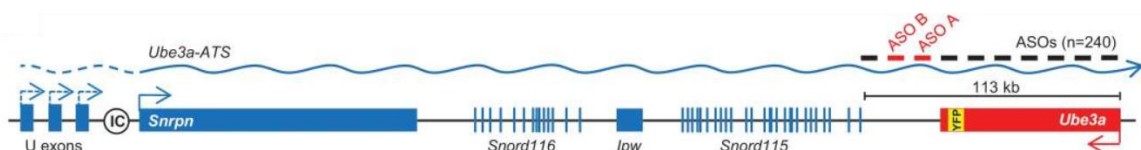
Queremos hacer algunas aclaraciones en relación con el síndrome de Angelman y el oligonucleótido que se reclama en la presente solicitud:

El síndrome de Angelman es causado por mutaciones que afectan la expresión o la función del gen de la ubiquitina-proteína ligasa E3A (UBE3A) heredado de la madre. A diferencia de la mayoría de los genes, UBE3A está sujeto a la impronta genómica, que es un fenómeno natural raro que apaga un alelo del gen mientras deja el otro alelo encendido. El alelo paterno UBE3A es desactivado por la transcripción antisentido de UBE3A (UBE3A-AS), que es un componente de una transcripción de ARN larga que expresa varias transcripciones codificantes y no codificantes de proteínas. UBE3A-AS se expresa a partir del alelo paterno y solo en neuronas del SNC y es tanto suficiente como necesario para desactivar la expresión del alelo paterno UBE3A.

Las reivindicaciones se basan en la identificación por el solicitante de una región en el extremo 5' del transcrito de UBE3A-AS que es importante para la estabilidad y/o expresión del transcrito de UBE3A-AS. Estos exones son claramente diferentes de los otros exones corriente arriba (upstream). Por ejemplo, se sabía que hay dos exones diferentes en el grupo SNORD115 de ARN nucleolar pequeño (snoRNA). La presente solicitud demuestra ahora que también existe un tercer tipo de exón (E-3). Hay cinco exones E-3 presentes en la región 5' del transcrito UBE3A-AS representado por SEQ ID NO: 1-5, respectivamente. El solicitante cree que estos exones E-3 recientemente caracterizados son importantes para la estabilidad y/o regulación de la transcripción UBE3A-AS.

Por lo tanto, se diseñaron oligonucleótidos antisentido (ASO) para dirigirse a los exones E-3 humanos con el fin de terminar la transcripción de UBE3A-AS y reactivar la expresión del alelo paterno UBE3A. Los estudios realizados en neuronas humanas cultivadas y primates no humanos muestran que los ASO que se dirigen a los exones E-3 son capaces de detener la transcripción de UBE3A-AS y reactivar la expresión del alelo paterno UBE3A".

D2 describe ASO que son complementarios a una región de 113 kb de la transcripción Ube3a-AS de ratón aguas abajo del grupo Snord115 de snoRNA. Se puede ver la Figura 1A de D2 a continuación:



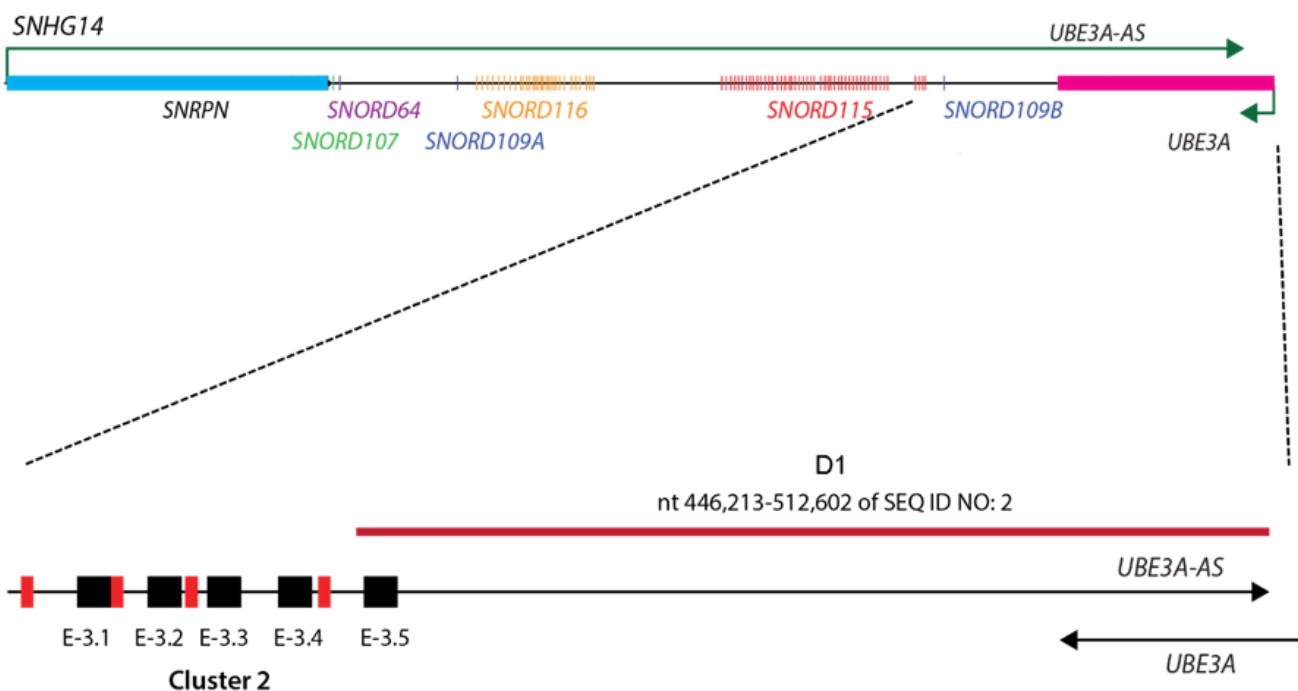
Se debe tener en cuenta que la secuencia de la transcripción de Ube3a-AS de ratón no se conserva con la secuencia de UBE3A-AS humana. Es importante destacar que los exones E-3 no están presentes en la transcripción de Ube3a-AS de ratón. Como se explica en Dindot, Scott V., et al. "Desarrollo de una terapia ASO para el síndrome de Angelman al dirigirse a una región conservada evolutivamente al comienzo de la transcripción UBE3A-AS". bioRxiv (2021) (bioRxiv 2021.07.27.453820; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.27.453820>):

"Sin embargo, a diferencia de la transcripción de UBE3A-AS humana, encontramos que la transcripción de Ube3a-AS de ratón está extensamente empalmada y tiene sitios de poliadenilación alternativos en y aguas arriba de Ube3a. Además, no encontramos ninguna homología estructural o de secuencia entre los transcritos UBE3A-AS/Ube3a-AS humanos y de ratón. Tomados en conjunto, estos hallazgos muestran que, aunque la transcripción de Ube3a-AS de ratón está regulada como parte del gen huésped y poliadenilada, su secuencia y estructura genética han divergido sustancialmente. Estos resultados indican además que las terapias específicas de secuencia dirigidas a la transcripción Ube3a-AS de ratón probablemente no se traduzcan a los humanos".

Es importante destacar que Dindot et al. estableció que "tanto la secuencia como la regulación transcripcional de los exones E-3 y SNORD109B se han conservado notablemente a lo largo de la evolución de los mamíferos placentarios, aunque se han perdido únicamente en el ratón". Por lo tanto, no es posible aplicar las enseñanzas de D2 a las secuencias u objetivos actualmente

reivindicados en la presente solicitud.

Respecto al antecedente D1 y como previamente lo indicamos en la sección 4 relativa a la unidad de invención, D1 proporciona ASO que apuntan a UBE3A-AS aguas arriba de la región que se superpone con UBE3A. Sin embargo, esta región es distinta de la región que se reivindica aquí. Los ASO reclamados se dirigen a una región específica en la transcripción UBE3A-AS humana entre el extremo 3' de SNORD115 y el extremo 5' de SNORD109B. En particular, los exones diana pueden estar en el extremo 5' de UBE3A-AS, correspondiente a la posición 25.511.577 a 25.514.880 en el ensamblaje hg19 del genoma humano del cromosoma 15 humano. Se debe tener en cuenta que E-3.1, E-3.2, E-3.3, E-3.4 y E-3.5 (barras negras en la parte inferior izquierda de la figura) se refieren a los exones 1-5 (SEQ ID NO:1-5) de la aplicación instantánea. Esta región también se conoce como Grupo 2. Las barras rojas intercaladas entre los exones E-3 en esta figura representan los pseudogenes SNORD115.



En resumen y debido a que los ASO de D1 y D2 se diseñaron contra la secuencia genómica de ratón, no tienen ninguna correlación funcional con los ASO humanos diseñados, probados y reivindicados en la presente solicitud de patente. Los ASO actualmente reivindicados, por otro lado, fueron diseñados para apuntar a la secuencia genómica humana y, en particular, a las características genéticas recién identificadas de esa secuencia que se perdieron antes de la evolución de los ratones.

En consecuencia, un experto en la materia no habría estado motivado para diseñar ASO dirigidos al exón E-3.5 o cualquiera de los exones E-3.1 - E-3.5 identificados en la presente solicitud. Nada en D1 o D2 llevaría al experto en la materia a diseñar o probar los ASO actualmente reivindicados, ni tiene ninguna expectativa de que sean eficaces para regular positivamente la expresión de UBE3A paterno en células humanas. Como tal, las presentes reivindicaciones son inventivas sobre las referencias citadas D1 y D2.

Resueltas cada una de las objeciones presentadas, amablemente solicitamos se continúe con el trámite y se conceda el privilegio de Patente de invención.

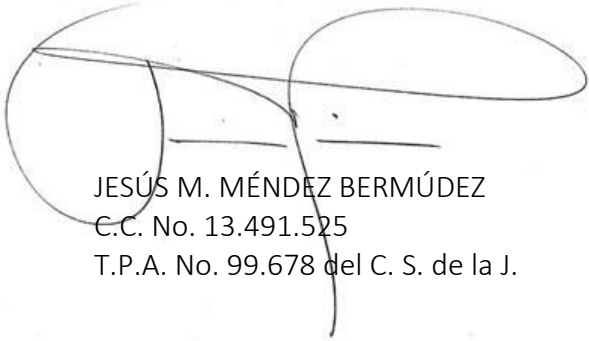
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ
C.C. No. 13.491.525
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido antisentido que es capaz de dirigirse al extremo 5' del transcrito UBE3A-AS que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 17 a 20 nucleótidos de longitud con 98 % de complementariedad con una porción contigua de la secuencia de ácido nucleico SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 o SEQ ID NO:5.
2. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 u 11.
3. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que comprende nucleósidos modificados.
4. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 3, en donde el o los nucleósido modificados es un nucleósido modificado en el azúcar 2'.
5. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 4, en donde los nucleósidos modificados en el azúcar 2' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabinonucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos LNA.
6. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 5, en donde el o los nucleósidos modificados es un nucleósido LNA.
7. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido comprende un enlace internucleosídico modificado.
8. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 7, en donde los enlaces internucleosídicos dentro de la secuencia contigua de nucleótidos son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.
9. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido es capaz de reclutar ARNasa H.

10. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 9, en donde el oligonucleótido es un gapmero.

11. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 10, en donde el oligonucleótido tiene una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:362 a 392.

12. Una composición farmacéutica que comprende el o los oligonucleótidos de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un diluyente, solvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.