

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. 3.078 de 2022.

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. Reivindicaciones

En cuanto a los defectos de claridad de la reivindicación 1 y de no estar respaldada por la descripción queremos, manifestar respetuosamente no estamos de acuerdo con lo expuesto por su Despacho. Sin embargo, para facilitar el enjuiciamiento, hemos modificado la reivindicación 1 para que indique "donde el oligonucleótido tiene una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 67-115, 365 y 371-383, o un análogo del mismo que tiene un nucleósido modificado, enlace internucleósido modificado o una combinación de los mismos".

2. Descripción

Nuevamente, el examinador también se opone a la amplitud de la reivindicación 1, argumentando que la especificación solo evidencia la producción de SEQ ID NO: 362 a 392.

Para subsanar dicha objeción hemos modificado la reivindicación 1 para que se indique que:

"donde el oligonucleótido tiene una secuencia de ácido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 67-115, 365 y 371-383, o un análogo del mismo que tiene un nucleósido modificado, un enlace internucleósido modificado o una combinación de los mismos".

Todas estas secuencias están racionalmente diseñadas para apuntar a la misma región del exón 2 del extremo 5' de SNORD115. Si bien ASO-4.4.PS.L (SEQ ID NO: 381) puede haber sido el más potente (Tabla 19), todos los ASO reivindicados se diseñaron para apuntar al exón 2 en función del descubrimiento de esta región como una secuencia funcional única en la región 5' de UBE3A-AS que muestra que la presente solicitud de patente es importante para la expresión de UBE3A-AS, y su orientación demostró ser eficaz para reducir la expresión de UBE3A-AS. Basándose en los datos proporcionados para todos los diversos oligonucleótidos ASO-4, un experto en la materia esperaría razonablemente que los ASO reivindicados detuvieran la transcripción de UBE3A-AS y reactivaran la expresión del alelo paterno UBE3A.

3. Listado de secuencias

Se proporciona un listado de secuencias de acuerdo con la norma ST.25

4. Unidad de invención

El Examinador indica que hay 31 Grupos de reclamaciones. Una vez más y de manera respetuosa manifestamos nuestro desacuerdo con dicha apreciación. Todos los ASO enumerados en la reivindicación 1 comparten la característica técnica especial común de dirigirse al exón 2 de UBE3A-

AS humano, silenciando así UBE3A-AS mientras activan el alelo UBE3A paterno en un método para tratar el síndrome de Angelman. Como se indica a continuación, la técnica anterior no enseña ni sugiere la solución que se reivindica, es decir, el objetivo reivindicado en el extremo 5' del transcrito UBE3A-AS humano, que no está presente en el ratón. Esta particularidad técnica representa por tanto un único concepto inventivo general.

Las reivindicaciones 2 y 11 reducen aún más el alcance de este género a los oligonucleótidos ASO-4, es decir, los diversos oligonucleótidos ASO-4.0, ASO-4.1, ASO-4.2, ASO-4.3 y ASO-4.4, que tienen secuencias superpuestas y se dirigen a la misma ubicación en el exón 2.

Las reivindicaciones 12 y 13 reducen aún más el alcance de este género a los oligonucleótidos ASO-4.4 que tienen secuencias idénticas y solo difieren en los enlaces entre nucleósidos y análogos de nucleósidos.

Con estas aclaraciones creemos firmemente en la unidad de invención de la presente solicitud.

5. Examen de patentabilidad

Nivel Inventivo

El Examinador parece reconocer la actividad inventiva de la reivindicación 11, es decir, recitar las secuencias ASO específicas en lugar del objetivo. Dado que la reivindicación 1 se modificó para enumerar los ASOs del exón 2 por secuencia, creemos que la reivindicación 1 modificada también puede considerarse que tiene actividad inventiva.

Las reivindicaciones se basan en la identificación 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. Por ejemplo, se sabía que hay dos exones diferentes en el grupo SNORD115 de ARNs nucleolar pequeño (snoARNs). 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 (ASOs) 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".

El documento (D2), describe ASOs que son complementarios a una región de 113 kb de la transcripción Ube3a-AS de ratón corriente abajo del grupo Snord115 de snoRNA. Nuevamente, los exones E-3 no están presentes en la transcripción de Ube3a-AS de ratón. Por lo tanto, no es posible aplicar las enseñanzas del documento (D2) a las secuencias u objetivos actualmente reivindicados.

Ahora el documento (D1), sugiere (pero en realidad proporciona) ASOs que apuntan a UBE3A-AS corriente arriba de la región que se superpone con UBE3A. Sin embargo, esta región también es distinta de la región que se reivindica. Es importante destacar que D1 describe ASOs diseñados contra la secuencia genómica de ratón, que no tiene homología de secuencia o funcional con la secuencia humana como se discutió anteriormente. Por lo tanto, no es posible aplicar las enseñanzas del documento (D1) a las secuencias u objetivos actualmente reivindicados.

En resumen, al menos debido a que los ASOs de D1 y D2 se diseñaron contra la secuencia genómica de ratón, no tienen ningún correlato funcional con los ASOs humanos diseñados, probados y reivindicados en la presente solicitud de patente. Los ASOs 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 los ASOs identificados en la presente solicitud. Nada en D1 o D2 llevaría al experto en la materia a diseñar o probar los ASOs actualmente reivindicados, ni tiene ninguna expectativa de que sean efectivos para regular positivamente la expresión de UBE3A paterno en células humanas. Como tal, las presentes reivindicaciones son inventivas sobre las referencias citadas.

Resueltas cada una de las objeciones presentadas, amablemente solicitamos se continúe con el trámite y se conceda el privilegio de Patente de invención, toda vez que la solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la norma Andina.

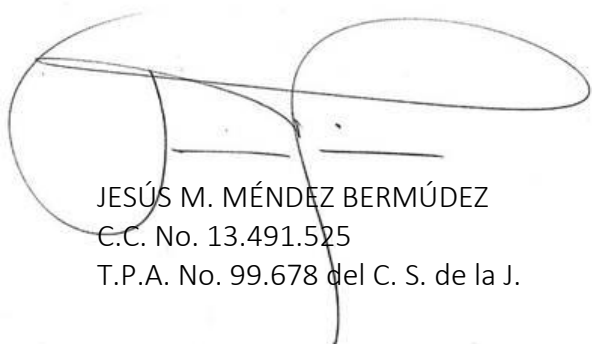
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de modificación a 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 comprende una secuencia de nucleótidos de 17 a 20 nucleótidos de longitud con un 100 % de complementariedad con una porción contigua de la
5 secuencia de ácido nucleico SEQ ID NO: 2, en el que el oligonucleótido antisentido es capaz de dirigirse al extremo 5' del transcrito UBE3A-AS , en el que el oligonucleótido tiene una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 67-115, 365 y 371-383, o un análogo del mismo que tiene un nucleósido modificado, un enlace internucleósido modificado o una combinación de los mismos.
10
2. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido comprende una secuencia seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 87, 88, 89, 90 y 91, o un análogo del mismo que tiene un nucleósido modificado, un enlace internucleósido modificado o una combinación del mismo.
15
3. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1 o 2, en el que el oligonucleótido antisentido comprende un nucleósido modificado.
4. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 3, en donde el o los nucleósidos
20 modificados es un nucleósido modificado en el azúcar 2'.
5. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 4, en el que el nucleósido modificado con azúcar 2' se selecciona 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,
25 ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y un nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA).
6. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 5, en el que el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA).
- 30 7. El oligonucleótido antisentido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el nucleósido modificado es una sustitución de ribonucleótido, una sustitución de desoxinucleótido o una combinación de los mismos.

8. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido comprende un enlace internucleósido modificado.

5 9. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 8, en el que el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido fosforotioato.

10. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H.

10

11. El oligonucleótido de conformidad con la reivindicación 8, en el que el oligonucleótido es un gapmero.

12. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 2, en el que el oligonucleótido antisentido se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 365, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 15 379, 380, 381, 382, y 383.

13. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido antisentido comprende la secuencia de ácido nucleico expuesta en SEQ ID NO: 89, o un análogo del mismo que 20 comprende un nucleósido modificado, un enlace internucleósido modificado o una combinación de los mismos.

14. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 13, en el que el oligonucleótido antisentido se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 374, 381, 382 y 383.

25

15. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un diluyente, disolvente, vehículo, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30

Listado de secuencias

<110> Ciencias de la Salud de la Universidad de Wake Forest

<120> ARID5B SOBREENEXPRESIÓN EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

<130> 922302-2020

<150> US 62/488,320

<151> 2017-04-21

<160> 3

<170> PatenteEn versión 3.5

<210> 1

<211> 137

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ataaatatty ggtgttataa tagagtagta attaaatgga aattttaata taattgttaa 60

tagtagtaag aattggaata gygttaggta tataaagttg atgttttgty gttgggttgg 120

tgtaggagt atagtga 137

<210> 2

<211> 24

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 2

gaaaatagga aatgtttaat tgtg 24

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 3

tcactatact cctaacaacc aacc 24